

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Пеметрексед, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Пеметрексед, 500 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пеметрексед

Пеметрексед, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит пеметрекседа динатрия гептагидрат, в пересчете 100 мг пеметрекседа.

Каждый мл восстановленного раствора (концентрата) содержит 25 мг пеметрекседа.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Пеметрексед, 500 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит пеметрекседа динатрия гептагидрат, в пересчете 500 мг пеметрекседа.

Каждый мл восстановленного раствора (концентрата) содержит 25 мг пеметрекседа.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизированная масса от белого до желтоватого или желтовато-зеленого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Лекарственный препарат Пеметрексед показан к применению у взрослых по показаниям:

- **Злокачественная мезотелиома плевры.**

Пеметрексед в комбинации с цисплатином показан для лечения пациентов с нерезектабельной злокачественной мезотелиомой плевры, ранее не проходивших курс химиотерапии.

- **Немелкоклеточный рак легкого.**

Пеметрексед в комбинации с цисплатином показан для первой линии терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, кроме преимущественно плоскоклеточной гистологической формы (см. раздел 5.1).

Пеметрексед в качестве монотерапии показан для поддерживающей терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого, кроме преимущественно плоскоклеточной гистологической формы, у пациентов без прогрессирования после химиотерапии на основе препаратов платины (см. раздел 5.1).

Пеметрексед в качестве монотерапии показан для второй линии терапии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, кроме преимущественно плоскоклеточной гистологической формы (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия препаратом Пеметрексед должна проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

Пеметрексед в комбинации с цисплатином

Рекомендованная доза пеметрекседа составляет 500 мг/м² площади поверхности тела (ППТ). Пеметрексед вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10 мин в первый день каждого 21-дневного цикла.

Рекомендованная доза цисплатина составляет 75 мг/м² ППТ. Цисплатин вводится в виде внутривенной инфузии в течение 2 ч приблизительно через 30 мин после завершения инфузии пеметрекседа в первый день каждого 21-дневного цикла. Пациентам должна быть проведена адекватная противорвотная терапия, а также обеспечен надлежащий уровень гидратации до и/или после введения цисплатина (см. инструкцию по применению цисплатина).

Пеметрексед в качестве монотерапии

У пациентов, получавших лечение, касающееся немелкоклеточного рака легкого, после предшествующей химиотерапии, рекомендуемая доза пеметрекседа составляет 500 мг/м² ППТ в виде внутривенной инфузии в течение 10 минут в первый день каждого 21-дневного цикла.

Рекомендации перед началом применения препарата Пеметрексед

Для снижения частоты возникновения и степени тяжести кожных реакций необходимо применять глюкокортикостероиды за день до введения, в день введения и на следующий день после введения пеметрекседа. Глюкокортикостероид должен быть эквивалентен 4 мг дексаметазона, принимаемого перорально 2 раза в день (см. раздел 4.4).

Для снижения токсичности препарата пациенты, получающие терапию пеметрекседом, должны ежедневно принимать препараты фолиевой кислоты или мультивитаминные комплексы, содержащие фолиевую кислоту (от 350 до 1000 мкг) (см. раздел 4.4). Необходимо принять как минимум 5 доз фолиевой кислоты в течение 7 дней перед первым введением пеметрекседа. Прием препаратов фолиевой кислоты должен продолжаться в течение всего курса терапии пеметрекседом, а также в течение 21 дня после последней инфузии пеметрекседа. В семидневный период перед первым введением пеметрекседа пациенту необходимо ввести одну внутримышечную инъекцию витамина В₁₂ (1000 мкг), далее – по одной инъекции каждые три цикла. Последующие инъекции витамина В₁₂ могут быть выполнены в тот же день, что и введение пеметрекседа.

Наблюдение

Перед каждым введением пеметрекседа необходимо проводить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. Для оценки функции почек и печени перед началом каждого цикла химиотерапии необходимо проводить биохимический анализ крови. Перед началом каждого цикла химиотерапии у пациентов абсолютное число нейтрофилов (АЧН) должно составлять $\geq 1\,500$ клеток/мм³, уровень тромбоцитов должен быть $\geq 100\,000$ клеток/мм³, клиренс креатинина должен соответствовать ≥ 45 мл/мин. Уровень общего билирубина не должен превышать верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 1,5 раза, активность щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) – более чем в 3 раза или более чем в 5 раз при наличии метастазов в печени.

Рекомендации по коррекции дозы

Коррекцию дозы перед повторными циклами следует проводить, основываясь на наиболее низком значении гематологических показателей или максимально выраженной негематологической токсичности в течение предыдущего цикла лечения. Лечение может быть отложено с целью восстановления от проявлений токсичности. После восстановления терапию следует продолжить в соответствии с рекомендациями в таблицах 1-3, которые относятся к применению пеметрекседа в монотерапии или в комбинации с цисплатином.

Таблица 1. Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или комбинированном лечении) и цисплатина в случае развития гематологической токсичности

Гематологическая токсичность	Коррекция дозы
Минимальное АЧН $< 500/\text{мм}^3$ и минимальное число тромбоцитов $\geq 50\,000/\text{мм}^3$	75% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное число тромбоцитов $< 50\,000/\text{мм}^3$ независимо от минимального АЧН	75% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное число тромбоцитов $< 50\,000/\text{мм}^3$ с кровотечением ^а независимо от минимального АЧН	50% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)

^а Согласно определению кровотечения ≥ 2 степени в соответствии с Общепринятыми критериями токсичности Национального института рака США (NCI-CTC).

При развитии негематологической токсичности ≥ 3 степени (за исключением нейротоксичности) введение препарата Пеметрексед необходимо отложить до восстановления показателей до уровня, который менее или равен исходному уровню (перед началом лечения). Далее терапию необходимо возобновить в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 2.

Таблица 2. Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или комбинированном лечении) и цисплатина в случае развития негематологической токсичности^{а, б}

	Коррекция дозы пеметрекседа ($\text{мг}/\text{м}^2$)	Коррекция дозы цисплатина ($\text{мг}/\text{м}^2$)
Любая токсичность 3 или 4 степени за исключением мукозита	75% от предыдущей дозы	75% от предыдущей дозы
Диарея, требующая госпитализации (независимо от степени), или диарея 3 или 4 степени	75% от предыдущей дозы	75% от предыдущей дозы
Мукозит 3 или 4 степени	50% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы

^а Согласно Общепринятыми критериями токсичности Национального института рака США (NCI-CTC);

^б Исключая нейротоксичность.

Рекомендации по коррекции дозы пеметрекседа и цисплатина в случае развития нейротоксичности приведены в таблице 3. При нейротоксичности 3 или 4 степени терапию следует прекратить.

Таблица 3. Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или комбинированном лечении) и цисплатина в случае развития нейротоксичности

Степень нейротоксичности ^а	Доза пеметрекседа ($\text{мг}/\text{м}^2$)	Доза цисплатина ($\text{мг}/\text{м}^2$)
0-1	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы
2	100% от предыдущей дозы	50% от предыдущей дозы

^a Согласно Общепринятыми критериями токсичности Национального института рака США (NCI-CTC).

Терапию препаратом Пеметрексед необходимо отменить, если у пациента наблюдается гематологическая и негематологическая токсичность 3 или 4 степени после двух снижений дозы. Терапию следует незамедлительно прекратить при наличии нейротоксичности 3 или 4 степени.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

При проведении клинических исследований не было получено данных о повышении риска развития нежелательных реакций у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с пациентами в возрасте до 65 лет. Режим снижения доз у пациентов пожилого возраста соответствует общим рекомендациям.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пеметрексед преимущественно выводится в неизменном виде почками. В клинических исследованиях у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 45 мл/мин режим дозирования соответствовал общим рекомендациям. Пациентам, у которых клиренс креатинина менее 45 мл/мин, применение пеметрекседа не рекомендуется в связи с недостаточностью данных по применению препарата у этой категории пациентов (см. раздел 4.4.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не установлено взаимосвязи между уровнем АСТ, АЛТ или общего билирубина и фармакокинетикой пеметрекседа. Вместе с тем, недостаточно данных по применению пеметрекседа у пациентов с нарушением функции печени с концентрацией билирубина выше ВГН более чем в 1,5 раза и/или активностью аминотрансфераз выше ВГН более чем в 3 раза (при отсутствии метастазов в печени) или более чем в 5 раз (при наличии метастазов в печени).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Пеметрексед у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Пеметрексед следует вводить в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 мин в первый день каждого 21-дневного цикла.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6. Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к пеметрекседу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- одновременное применение вакцины против желтой лихорадки (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Пеметрексед может подавлять функцию костного мозга, что проявляется нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией (или панцитопенией, см. раздел 4.8). Миелосупрессия, как правило, является дозолимитирующей токсичностью при применении пеметрекседа. Во время терапии пеметрекседом пациентам показан мониторинг для выявления признаков миелосупрессии. Пеметрексед следует вводить пациентам при АЧН ≥ 1500 клеток/мм³ и количестве тромбоцитов $\geq 100\,000$ клеток/мм³. Дозу препарата перед каждым следующим циклом корректируют с учетом минимального АЧН, количества тромбоцитов и на основе данных о максимально выраженной негематологической токсичности, развившейся в течение предшествующего цикла (см. раздел 4.2).

При проведении премедикации фолиевой кислотой и витамином В₁₂ отмечено снижение выраженности и частоты гематологической токсичности и негематологической токсичности 3-4 степени тяжести, включая нейтропению, фебрильную нейтропению и инфекции на фоне нейтропении 3-4 степени тяжести. Все пациенты, получающие лечение пеметрекседом, должны быть осведомлены о необходимости приема фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в качестве профилактической меры для снижения связанной с терапией токсичности (см. раздел 4.2).

У пациентов, не получавших премедикацию глюкокортикостероидом, были зарегистрированы кожные реакции. Премедикация дексаметазоном (или эквивалентным препаратом) может снизить частоту и степень тяжести кожных реакций (см. раздел 4.2.).

Исследовано недостаточное количество пациентов с клиренсом креатинина ниже 45 мл/мин. Поэтому применение пеметрекседа у пациентов с клиренсом креатинина < 45 мл/мин не рекомендуется (см. раздел 4.2).

Следует избегать применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), таких как ибупрофен, и ацетилсалициловой кислоты ($> 1,3$ г/сутки), за 2 дня до введения пеметрекседа, в день введения и в течение 2 дней после применения пеметрекседа у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени (клиренс креатинина от 45 до 79 мл/мин) (см. раздел 4.5). При наличии показаний для терапии пеметрекседом у данной категории пациентов применение НПВП с длительным периодом полувыведения должно быть прекращено как минимум за 5 дней до введения пеметрекседа, и далее – в день введения и в течение не менее 2 дней после введения пеметрекседа (см. раздел 4.5).

При монотерапии пеметрекседом или комбинированном применении с другими химиопрепаратами сообщалось о серьезных нарушениях функции почек, включая острую почечную недостаточность. Многие пациенты с данными проявлениями исходно имели факторы риска (обезвоживание, гипертензию или диабет). Зарегистрированы случаи нефрогенного несахарного диабета и некроза почечных канальцев при монотерапии пеметрекседом или использовании пеметрекседа в составе режимов полихимиотерапии. Большинство таких явлений разрешилось после отмены пеметрекседа. Необходим регулярный контроль состояния пациентов для выявления признаков острого тубулярного некроза, снижения функции почек, а также признаков и симптомов нефрогенного несахарного диабета (например, гипернатриемии).

Влияние тканевой жидкости в серозных полостях (например, плеврального выпота, асцита) при применении пеметрекседа до конца не установлено. В ходе клинических исследований у пациентов с солидными опухолями со скоплением тканевой жидкости в серозных полостях не выявлено существенных различий плазменных концентраций и клиренса пеметрекседа, вводимого в стандартных дозах, по сравнению с данными показателями у пациентов без скопления тканевой жидкости. Следует рассмотреть вопрос о дренировании скопившейся жидкости перед началом применения пеметрекседа, однако процедура не является обязательной.

При одновременном применении пеметрекседа с цисплатином наблюдалось сильное обезвоживание, связанное с токсическим действием данной комбинации на желудочно-кишечный тракт. Пациентам следует провести антиэметическую терапию и обеспечить надлежащий уровень гидратации до и/или после применения комбинации пеметрекседа с цисплатином.

Серьезные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, включая инфаркт миокарда и инсульт, наблюдались нечасто в клинических испытаниях (как правило, при применении пеметрекседа в комбинации с другими цитотоксическими препаратами). Данные состояния отмечались преимущественно у пациентов, которые изначально имели факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 4.8).

Иммунодепрессивный статус часто встречается у онкологических больных. В связи с этим не рекомендуется одновременное применение живых аттенуированных вакцин (см. разделы 4.3 и 4.5).

Пеметрексед может оказывать генетически повреждающее действие. Половозрелым мужчинам не рекомендуется заводить ребенка во время лечения и в течение 3 месяцев после него. Рекомендуется использование надежных мер контрацепции или воздержание. В связи с тем, что лечение пеметрекседом может вызвать необратимое бесплодие, мужчинам рекомендуется проконсультироваться по вопросам хранения спермы перед началом лечения.

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения пеметрекседом и в течение 6 месяцев после завершения лечения (см. раздел 4.6).

Были получены сообщения о случаях лучевого пневмонита у пациентов, проходивших лучевую терапию перед применением пеметрекседа, во время лечения пеметрекседом или после завершения лечения. Следует тщательно контролировать состояние таких пациентов и принимать меры предосторожности в случае применения других препаратов, обладающих радиосенсибилизирующими свойствами.

Были зарегистрированы случаи повторного возникновения побочных эффектов лучевой терапии у пациентов, которые получали лучевую терапию несколько недель или лет до начала лечения пеметрекседом.

Вспомогательные вещества

Препарат (дозировка 100 мг) содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 флаконе, то есть, по сути, не содержит натрия.

Препарат (дозировка 500 мг) содержит 2,47 ммоль (54 мг) натрия в 1 флаконе. Это следует учитывать при диете с контролируемым уровнем содержания натрия.

Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Пеметрексед в основном выводится в неизменном виде почками посредством канальцевой секреции, в меньшей степени – с помощью клубочковой фильтрации. Совместное применение пеметрекседа с нефротоксичными препаратами (например, аминогликозидами, петлевыми диуретиками, соединениями платины, циклоспорином) может привести к снижению клиренса пеметрекседа. Следует с осторожностью применять пеметрексед одновременно с такими препаратами и тщательно контролировать клиренс креатинина.

Совместное применение пеметрекседа с препаратами, которые также выводятся посредством канальцевой секреции (например, пробенецид, пенициллин), может привести к снижению клиренса пеметрекседа. Следует с осторожностью применять пеметрексед одновременно с такими препаратами и тщательно контролировать клиренс креатинина.

У пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин) применение НПВП в высоких дозах (например, ибупрофена в дозе ≥ 1600 мг/сутки) или ацетилсалициловой кислоты в высоких дозах ($> 1,3$ г/сутки) может приводить к снижению элиминации пеметрекседа, что, в свою очередь, может способствовать повышению частоты нежелательных явлений. Таким образом, следует с осторожностью применять пеметрексед одновременно с НПВП в высоких дозах при нормальной функции почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин).

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 45 до 79 мл/мин) следует избегать одновременного применения НПВП в высоких дозах за 2 дня до введения пеметрекседа, в день его введения, а также в течение 2 дней после применения пеметрекседа (см. раздел 4.4).

Ввиду отсутствия данных о возможном взаимодействии пеметрекседа и НПВП с длительным периодом полувыведения (например, пироксикама, рофекоксиба), применение данных препаратов у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени следует прекратить как минимум за 5 дней до введения пеметрекседа, в день его введения и в течение как минимум 2 дней после применения пеметрекседа (см. раздел 4.4). При необходимости одновременного использования НПВП и пеметрекседа следует тщательно контролировать проявления токсичности, особенно миелосупрессии и токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта.

Пеметрексед ограниченно подвергается метаболизму в печени. В исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени человека показано, что не ожидается клинически значимого ингибирования пеметрекседом метаболического клиренса препаратов, которые метаболизируются с помощью изоферментов CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2.

Взаимодействия, общие для цитотоксических препаратов

В связи с высоким риском тромбообразования у пациентов с онкологическими заболеваниями часто проводится антикоагуляционная терапия. Высокая внутрииндивидуальная вариабельность состояния свертывающей системы крови в период заболевания и возможность взаимодействия между пероральными антикоагулянтами и противоопухолевыми химиопрепаратами требуют повышенной частоты мониторинга международного нормализованного отношения (МНО), если принимается решение о лечении пациента пероральными антикоагулянтами.

Противопоказано одновременное применение пеметрекседа и вакцины против желтой лихорадки в связи с риском развития генерализованной вакцинальной болезни с летальным исходом (см. раздел 4.3).

Не рекомендовано одновременное применение пеметрекседа с живыми аттенуированными вакцинами (за исключением вакцины против желтой лихорадки, совместное применение которой с пеметрекседом противопоказано) в связи с риском системного заболевания с возможным летальным исходом. Повышение риска отмечается у пациентов с уже имеющейся иммуносупрессией из-за основного заболевания. Следует применять инаktivированные вакцины, если таковые существуют (полиомиелит) (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Пеметрексед может оказывать генетически повреждающее действие. Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения пеметрекседом и в течение 6 месяцев после завершения лечения.

Половозрелым мужчинам рекомендуется использовать эффективные меры контрацепции и не заводить детей во время лечения и в течение 3 месяцев после него.

Беременность

Данные о применении пеметрекседа у беременных женщин отсутствуют. Вместе с тем, пеметрексед, как и другие антиметаболиты, при применении во время беременности может приводить к развитию серьезных врожденных дефектов (см. раздел 5.3). В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность пеметрекседа (см. раздел 5.3). Пеметрексед не следует применять при беременности.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли пеметрексед в грудное молоко. Имеется риск развития нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании. В период лечения препаратом Пеметрексед грудное вскармливание следует прекратить (см. раздел 4.3).

Фертильность

Вследствие того, что терапия пеметрекседом может вызывать необратимое бесплодие, мужчинам рекомендуется рассмотреть возможность сохранения спермы до начала терапии.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние пеметрекседа на способность управлять транспортными средствами не изучалось. Однако отмечалось, что пеметрексед может вызывать повышенную утомляемость. Поэтому пациентов, у которых наблюдается повышенная утомляемость, следует предостеречь от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями, связанными с применением пеметрекседа при монотерапии или в комбинации с другими препаратами, являются миелосупрессия, проявляющаяся в виде анемии, нейтропении, лейкопении и тромбоцитопении, а также желудочно-кишечная токсичность, проявляющаяся в виде анорексии, тошноты, рвоты, диареи, запора, фарингита, мукозита и стоматита. Также отмечаются нефротоксичность, повышение уровня аминотрансфераз, алопеция, усталость, обезвоживание, сыпь, инфекции/сепсис и нейропатия. Редко наблюдаются такие нежелательные явления, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены сведения о нежелательных явлениях применения пеметрекседа как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами (независимо от причинно-следственной связи), наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде.

Нежелательные реакции приведены в соответствии с классами систем органов, представленными в Медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). В каждом классе систем органов нежелательные реакции распределены и представлены по частоте развития: очень частые ($\geq 1/10$), частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$), с неизвестной частотой (частота не может быть установлена на основании доступных данных).

Ниже представлены нежелательные явления разной степени тяжести, независимо от причинно-следственной связи, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований при применении пеметрекседа в сравнении с доцетакселом, при применении пеметрекседа в комбинации с

цисплатином в сравнении с гемцитабином в комбинации с цисплатином, при применении пеметрекседа в комбинации с цисплатином в сравнении с монотерапией цисплатином, при применении пеметрекседа с оптимальной поддерживающей терапией в сравнении с плацебо с оптимальной поддерживающей терапией и в пострегистрационном периоде:

Инфекции и инвазии: очень часто – инфекции¹, фарингит; часто – сепсис²; очень редко – дермогиподермит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, лейкопения, снижение уровня гемоглобина, часто – фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, нечасто – панцитопения, редко – аутоиммунная гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность, редко – анафилактический шок.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – дегидратация.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – нарушение вкуса, периферическая моторная

нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, нечасто – острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт, внутричерепное кровоизлияние.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – конъюнктивит, сухость глаз, повышенное слезотечение, сухой кератоконъюнктивит, отек век, заболевания поверхностных тканей глаза.

Нарушения со стороны сердца: часто – сердечная недостаточность, аритмия, нечасто – стенокардия, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, наджелудочковая аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – периферическая ишемия³.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – легочная эмболия, интерстициальная пневмония^{2,4}.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – стоматит, анорексия, рвота, диарея, тошнота; часто – диспепсия, запор, боль в животе; нечасто – ректальные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, перфорация кишечника, эзофагит, колит⁵.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышенный уровень АЛТ,

повышенный уровень АСТ, редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь, шелушение; часто – гиперпигментация, зуд, мультиформная эритема, алопеция, крапивница; редко – эритема, очень редко – синдром Стивенса-Джонсона², токсический эпидермальный некролиз², пемфигоид, буллезный дерматит, приобретенный буллезный эпидермолиз, эритематозный отек⁶, псевдоцеллюлит, дерматит, экзема, пруриго.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – снижение клиренса креатинина, увеличение уровня креатинина; часто – почечная недостаточность, снижение скорости клубочковой фильтрации, частота неизвестна – нефрогенный несахарный диабет, некроз почечных канальцев.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – утомляемость; часто – пирексия,

боль, отек, боль в груди, воспаление слизистой оболочки.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований: часто – повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ).

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: нечасто – лучевой эзофагит, лучевой пневмонит, редко – случаи рецидива побочных эффектов лучевой терапии.

1 – с нейтропенией или без нее

2 – иногда с летальным исходом

3 – иногда приводит к некрозу конечностей

4 – с дыхательной недостаточностью

5 – наблюдалось только в комбинации с цисплатином

6 – преимущественно нижних конечностей.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Зарегистрированные симптомы передозировки включали нейтропению, анемию, тромбоцитопению, воспаление слизистой оболочки, сенсорную полинейропатию и сыпь. Ожидаемые осложнения передозировки включают подавление функции костного мозга, проявляющееся нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией. Также могут наблюдаться присоединение инфекций с лихорадкой или без лихорадки, диарея и (или) воспаление слизистой оболочки.

Лечение

В случае подозрения на передозировку препарата следует регулярно контролировать общий анализ крови. Лечение - симптоматическое, включая немедленное применение кальция фолината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги фолиевой кислоты.

Код АТХ: L01BA04.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Пеметрексед является многоцелевым противоопухолевым антифолатом, который оказывает свое действие путем нарушения ключевых фолат-зависимых метаболических процессов, крайне важных для репликации клеток.

Исследования *in vitro* показали, что пеметрексед ведет себя как многоцелевой антифолат, ингибируя тимидилатсинтазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR), глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазу (GARFT), которые являются ключевыми фолат-зависимыми ферментами при биосинтезе тимидиновых и пуриновых нуклеотидов.

Пеметрексед поступает в клетки с помощью переносчика восстановленных фолатов и мембранных белковых фолат-связывающих транспортных систем. Поступая в клетку, пеметрексед быстро и эффективно превращается в полиглутаматные формы с помощью фермента фолилполиглутаматсинтетазы. Полиглутаматные формы задерживаются в клетках и являются более мощными ингибиторами TS и GARFT. Полиглутаминирование – это зависимый от времени и концентрации процесс, который встречается в опухолевых клетках и, в меньшей степени, в нормальных тканях. У метаболитов, полученных в процессе полиглутаминирования, увеличен внутриклеточный период полувыведения, вследствие чего увеличивается действие препарата в опухолевых клетках.

При комбинированном применении пеметрекседа и цисплатина в исследованиях *in vitro* наблюдался синергизм противоопухолевого действия.

5.2. Фармакокинетические свойства

Постоянный объем распределения пеметрекседа равен 9 л/м². Исследования *in vitro* показали, что около 81% пеметрекседа связывается с белками плазмы. Нарушение функции почек различной степени тяжести не оказывало заметного влияния на связывание пеметрекседа с белками плазмы. Пеметрексед ограниченно подвергается метаболизму в печени.

Пеметрексед в основном выводится почками, при этом от 70 до 90% введенной дозы обнаруживается в неизменном виде в течение первых 24 часов после введения.

Исследования *in vitro* показывают, что пеметрексед активно секретируется ОАТЗ (переносчиком органических анионов 3). У пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина 90 мл/мин) общий системный клиренс пеметрекседа составляет 91,8 мл/мин, период полувыведения из плазмы составляет 3,5 часа. Межпациентная вариабельность клиренса умеренная, составляет 19,3%. Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) и максимальная плазменная концентрация пеметрекседа увеличиваются пропорционально дозе. Фармакокинетика пеметрекседа остается неизменной в течение нескольких циклов терапии. Одновременное введение цисплатина не оказывает влияние на фармакокинетические свойства

пеметрекседа. Применение фолиевой кислоты перорально и витамина В₁₂ внутримышечно не влияло на фармакокинетику пеметрекседа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол;

2,5 М раствор натрия гидроксида и / или хлористоводородной кислоты раствор 2,5 % (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Пеметрексед физически несовместим с растворами, содержащими кальций, в том числе с раствором Рингера лактата для инъекций и раствором Рингера для инъекций. В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года

Приготовленный раствор

При температуре 2-8 °C не более 24 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке (коробка) для защиты от действия света при температуре не выше 25 °C.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата приведены в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Пеметрексед, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Флаконы бесцветного стекла объемом 10 мл для дозировки 100 мг, укупоренные пробкой резиновой медицинской и обкатанные колпачком алюмопластиковым.

На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку из бумаги этикеточной.

По одному флакону вместе с листком-вкладышем помещают в коробку из картона для потребительской тары.

Пеметрексед, 500 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Флаконы бесцветного стекла объемом 50 мл для дозировки 500 мг, укупоренные пробкой резиновой медицинской и обкатанные колпачком алюмопластиковым.

На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку из бумаги этикеточной.

По одному флакону вместе с листком-вкладышем помещают в коробку из картона для потребительской тары.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед применением

1. Восстановление препарата и дальнейшее разведение раствора для внутривенной инфузии осуществляют с соблюдением правил асептики.

2. Рассчитывают дозу и необходимое количество флаконов препарата Пеметрексед.

3. Пеметрексед, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Содержимое флакона 100 мг растворяют в 4 мл 0,9% (9 мг/мл) раствора натрия хлорида для инъекций (без консервантов) до концентрации пеметрекседа 25 мг/мл.

Пеметрексед, 500 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Содержимое флакона 500 мг растворяют в 20 мл 0,9% (9 мг/мл) раствора натрия хлорида для инъекций (без консервантов) до концентрации пеметрекседа 25 мг/мл.

Каждый флакон аккуратно взбалтывают до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным. Допустимо изменение цвета раствора от бесцветного до желтоватого или желтовато-зеленого цвета. pH восстановленного раствора составляет от 6,8 до 7,6. **Требуется дополнительное разведение.**

4. Соответствующий объем восстановленного раствора пеметрекседа следует дополнительно развести до 100 мл 0,9% (9 мг/мл) раствором натрия хлорида для инъекций (без консервантов), после чего его можно вводить в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 мин.

5. Растворы пеметрекседа, приготовленные согласно данным рекомендациям, совместимы с системами для инфузий и инфузионными пакетами из поливинилхлорида и полиолефина.

6. Перед введением приготовленный раствор необходимо визуально проверить на наличие механических включений и изменение цвета. При обнаружении механических включений запрещено использовать приготовленный раствор.

7. Раствор пеметрекседа предназначен для однократного применения. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

При обращении с пеметрекседом, как и с другими потенциально токсичными противоопухолевыми препаратами, а также при приготовлении раствора для инфузий следует соблюдать осторожность. Рекомендуется использовать перчатки. При попадании раствора пеметрекседа на кожу следует незамедлительно и тщательно промыть ее водой с мылом. В случае попадания раствора пеметрекседа на слизистые оболочки необходимо тщательно промыть их водой. Пеметрексед не обладает кожно-нарывным действием. При экстравазации раствора пеметрекседа не существует специального антидота. Сообщалось об отдельных случаях экстравазации пеметрекседа, которые не были оценены исследователем как серьезные. При экстравазации необходимо следовать локальным процедурам по терапии экстравазации, как в случае с другими средствами, не вызывающими образование нарывов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, 5/2

Тел./факс: +375 (17) 357 87 61

E-mail: info@iboch.by

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Публичное акционерное общество «Фармсинтез»

188663, Ленинградская область, Всеволожский район, городской поселок Кузьмоловский, станция Капитолово, № 134, литер 1

тел.: +7 (812) 329-92-36, + 7 (812) 329-80-80

Республика Беларусь

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, 5/2

Тел./факс: +375 (17) 357 87 61
E-mail: info@iboch.by

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2025 № 22119
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

По рецепту

Общая характеристика лекарственного препарата Пеметрексед доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) Евразийского экономического союза.