

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской  
и фармацевтической деятельности  
Министерство здравоохранения и  
социального развития РК  
от «29» июля 2016 г.  
№ 003215, 003216

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению**  
**лекарственного средства**

**Пеметрексед-Келун-Казфарм**

**Торговое название**

Пеметрексед-Келун-Казфарм

**Международное непатентованное название**

Пеметрексед

**Лекарственная форма**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 мг, 500 мг

**Состав**

1 флакон лиофилизата (для дозировки 100 мг) содержит:

*активное вещество* – пеметрекседа динатрия гептагидрат 140.46 мг,  
(эквивалентно пеметрекседу 100.00 мг)

*вспомогательные вещества*: маннитол – 100.00 мг, кислота хлороводородная  
10% раствор и/или натрия гидроксида 10% раствор – до pH 6.6 – 7.8.

1 флакон лиофилизата (для дозировки 500 мг) содержит:

*активное вещество* – пеметрекседа динатрия гептагидрат 702.28 мг,  
(эквивалентно пеметрекседу 500.00 мг)

*вспомогательные вещества*: маннитол – 500.00 мг, кислота хлороводородная  
10% раствор и/или натрия гидроксида 10% раствор – до pH 6.6 – 7.8.

**Описание**

Лиофилизат от белого до светло-желтого или светло-желтого с зеленоватым  
оттенком цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевые препараты. Антиметаболиты. Фолиевой кислоты аналоги.  
Пеметрексед.

Код АТХ L01BA04

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакокинетика**

Постоянный объем распределения пеметрекседа равен 16.1 л. Приблизительно 81% пеметрекседа связывается с белками плазмы. Степень почечной недостаточности не влияет на связывание пеметрекседа. Пеметрексед ограниченно подвергается метаболизму в печени. От 70 до 90% препарата выделяется почками в неизменном виде первые 24 часа после введения. Общий плазменный клиренс пеметрекседа составляет 91.8 мл/мин, и период полувыведения из плазмы составляет 3.5 часа у больных с нормальной функцией почек (клиренс креатинина 90 мл/мин). Общее системное воздействие/экспозиция (AUC) и максимальная концентрация пеметрекседа в плазме ( $C_{max}$ ) увеличиваются пропорционально дозе. Фармакокинетика пеметрекседа не меняется в течение нескольких циклов лечения. При нарушении функции почек происходит снижение клиренса пеметрекседа и увеличение AUC.

### **Фармакодинамика**

Пеметрексед является многоцелевым антифолатом, ингибирующим тимидилат-синтетазу (TS), дигидрофолат-редуктазу (DHFR), глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансферазу (GARFT), которые являются ключевыми фолат-зависимыми ферментами при биосинтезе тимидиновых и пуриновых нуклеотидов. Пеметрексед поступает в клетки с помощью переносчика восстановленных фолатов и белковых фолат-связывающих транспортных систем, где быстро и эффективно превращается в полиглутаматные формы с помощью фермента фолил-полиглутамат-синтетазы. Полиглутаматные формы задерживаются в клетках и являются более мощными ингибиторами тимидилат-синтетазы (TS) и глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансферазы (GARFT). Полиглутамация – это процесс, зависящий от времени и концентрации, который встречается в опухолевых клетках и, в меньшей степени, в нормальных тканях. У полиглутамированных метаболитов увеличен период полувыведения, вследствие чего увеличивается действие препарата в опухолевых клетках. При комбинированном применении пеметрекседа и цисплатина в исследованиях *in vitro* наблюдался синергизм противоопухолевого действия.

### **Показания к применению**

- в комбинации с цисплатином для *первоначальной терапии* пациентов с местнораспространенным или метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, за исключением случаев с доминирующей гистологией сквамозных клеток
- в виде монотерапии для *поддерживающей терапии* пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, болезнь которых не прогрессировала немедленно после четырех циклов химиотерапии первой линии на основе препаратов платины
- в виде монотерапии для *терапии второй линии* у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком

легкого, за исключением случаев с доминирующей гистологией сквамозных клеток

– в комбинации с цисплатином для терапии пациентов, ранее не принимавших химиотерапию, с *неоперабельной злокачественной мезотелиомой плевры*

Пеметрексед-Келун-Казфарм не предназначено для терапии пациентов с плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.

### **Способ применения и дозы**

Пеметрексед-Келун-Казфарм вводится внутривенно капельно в течение 10 минут.

### ***Комбинированное лечение с цисплатином***

Рекомендованная доза Пеметрексед-Келун-Казфарм – 500 мг/м<sup>2</sup> в первый день каждого 21-дневного цикла. Рекомендованная доза цисплатина составляет 75 мг/м<sup>2</sup>, вводимая внутривенно капельно на протяжении 2 часов (см. инструкцию по применению цисплатина) приблизительно через 30 мин после введения Пеметрексед-Келун-Казфарм в первый день каждого 21-дневного цикла. Пациенты должны получать адекватную противорвотную терапию и соответствующую гидратацию до и/или после введения цисплатина.

### ***Монотерапия***

Рекомендованная доза Пеметрексед-Келун-Казфарм – 500 мг/м<sup>2</sup> в первый день каждого 21-дневного цикла, внутривенно капельно в течение 10 минут.

### ***Рекомендации перед началом применения Пеметрекседа-Келун-Казфарм***

Назначение дексаметазона (или аналога) в дозе 4 мг 2 раза в день за 1 день до начала лечения Пеметрекседом-Келун-Казфарм, в день введения и последующий день после введения Пеметрекседа-Келун-Казфарм снижает частоту и выраженность кожных реакций.

Для уменьшения токсичности препарата, пациентам, получающим Пеметрексед-Келун-Казфарм, должны быть назначены препараты фолиевой кислоты или мультивитамины, содержащие фолиевую кислоту в суточной дозе. Фолиевая кислота в суточной дозе (от 350 мкг до 1000 мкг, в среднем 400 мкг) должна назначаться как минимум 5 дней в течение 7 дней перед первым введением Пеметрекседа-Келун-Казфарм, и такое дозирование должно продолжаться во время всего цикла лечения и в течение 21 дня после последнего введения Пеметрексед-Келун-Казфарм. Пациентам также необходимо однократно ввести витамин В12 в дозе 1000 мкг внутримышечно в период 7 дней перед первым введением Пеметрекседа-Келун-Казфарм и, затем, через каждые 3 цикла после начала лечения. Последующие введения витамина В12 в той же дозе могут проводиться в день введения Пеметрекседа-Келун-Казфарм.

### ***Мониторирование***

Перед введением каждой дозы препарата необходимо проведение полного анализа крови пациентам, применяющим Пеметрексед-Келун-Казфарм, включая дифференцирование лейкоцитов и определение количества

тромбоцитов. Перед началом каждого цикла химиотерапии необходимо проведение биохимического анализа крови для оценки функции почек и печени. Перед началом любого цикла химиотерапии, абсолютное число нейтрофилов должно быть  $\geq 1500$  клеток/ $\text{мм}^3$  и тромбоцитов  $\geq 100000$  клеток/ $\text{мм}^3$ . Клиренс креатинина должен быть  $\geq 45$  мл/мин. Общий билирубин не должен превышать верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза. Уровни щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) не должны превышать верхнюю границу нормы более чем в 3 раза. Содержание ЩФ, АСТ и АЛТ  $\leq 5$  раз верхней границы нормы является приемлемым, в случае наличия опухоли печени.

### **Рекомендации по снижению дозы**

Коррекция дозы перед повторными курсами должна основываться на наиболее низком пороге гематологических показателей или на максимальной негематологической токсичности в течение предыдущего цикла лечения. Лечение может быть отсрочено с целью восстановления от токсичности. По мере восстановления пациентам необходимо продолжить лечение, пользуясь рекомендациями в Таблицах 1-3, которые относятся к применению Пеметрексед-Келун-Казфарм в монотерапии или в комбинации с цисплатином

Таблица 1

<b>Режим дозирования Пеметрекседа-Келун-Казфарм (при монотерапии или при комбинированном лечении) и цисплатина - Гематологическая токсичность</b>	
Минимальное содержание нейтрофилов $< 500$ /мкл и минимальное содержание тромбоцитов $\geq 50\ 000$ /мкл	75% от предыдущей дозы (Пеметрекседа-Келун-Казфарм и цисплатина)
Минимальное содержание тромбоцитов $< 50\ 000$ /мкл без кровотечения независимо от минимального содержания нейтрофилов	75% от предыдущей дозы (Пеметрекседа-Келун-Казфарм и цисплатина)
Минимальное содержание тромбоцитов $< 50\ 000$ /мкл с кровотечением <sup>a</sup> независимо от минимального содержания нейтрофилов	50% от предыдущей дозы (Пеметрекседа-Келун-Казфарм и цисплатина)

<sup>a</sup> Эти критерии соответствуют определению кровотечения  $\geq$  Степени 2 в соответствии с Общепринятыми Критериями Токсичности Национального Института Изучения Рака, версия 2 (СТС v2.0; NCI 1998).

При развитии негематологической токсичности (исключая нейротоксичность)  $\geq 3$  степени, лечение необходимо отложить до восстановления показателей, соответствующих уровню перед началом лечения. Далее терапию необходимо продолжить в соответствии с рекомендациями, изложенными в Таблице 2.

Таблица 2

<b>Режим дозирования Пеметрекседа-Келун-Казфарм (при монотерапии или при комбинированном лечении) и цисплатина - Негематологическая токсичность<sup>a,b</sup></b>		
	Доза Пеметрекседа-Келун-Казфарм ( $\text{мг}/\text{м}^2$ )	Доза цисплатина ( $\text{мг}/\text{м}^2$ )
Любая токсичность 3 или 4	75% от предыдущей	75% от предыдущей дозы

степени за исключением воспаления слизистой оболочки	дозы	
Диарея, требующая госпитализации (независимо от степени) или диарея 3 или 4 степени	75% от предыдущей дозы	75% от предыдущей дозы
Воспаление слизистой оболочки 3 или 4 степени	50% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы

<sup>a</sup> Общепринятые Критерии Токсичности Национального Института Изучения Рака, версия 2 (CTC v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Исключая нейротоксичность

В случае нейротоксичности рекомендованная коррекция дозы Пеметрекседа-Келун-Казфарм и цисплатина отображена в Таблице 3. Пациентам необходимо отменить лечение, если отмечается нейротоксичность 3 или 4 степени.

Таблица 3

<b>Режим дозирования Пеметрекседа-Келун-Казфарм (при монотерапии или при комбинированном лечении) и цисплатина - Нейротоксичность</b>		
Степень токсичности	Доза Пеметрекседа-Келун-Казфарм (мг/ м <sup>2</sup> )	Доза цисплатина (мг/м <sup>2</sup> )
0-1	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы
2	100% от предыдущей дозы	50% от предыдущей дозы

Лечение Пеметрекседом-Келун-Казфарм должно быть отменено, если у пациента отмечается гематологическая и негематологическая токсичность 3 или 4 степени после двух снижений доз или немедленно отменено при наличии нейротоксичности 3 или 4 степени.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Пеметрексед-Келун-Казфарм не должна вводиться пациентам с клиренсом креатинина <45 мл/мин.

Необходимо проявлять осторожность при одновременном введении Пеметрекседа-Келун-Казфарм и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) пациентам с клиренсом креатинина <80 мл/мин.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Взаимосвязи между АСТ, АЛТ или общим билирубином и фармакокинетикой пеметрекседа не выявлено. Однако пациенты с нарушением функции печени, такими как уровень билирубин >1,5 раза выше верхней границы нормы и/или трансаминаз >3,0 раза выше верхней границы нормы (метастазы в печень отсутствуют) или >5,0 раз выше верхней границы нормы (наличие метастазов в печени), специально не изучались.

*Пожилые пациенты*

По данным клинических исследований, у пациентов в возрасте 65 лет и старше не отмечается повышенного риска развития нежелательных явлений по сравнению с пациентами моложе 65 лет. Снижения дозы за исключением рекомендованных для всех пациентов, не требуется.

*Дети и подростки*

Нет соответствующих данных по использованию Пеметрекседа-Келун-Казфарм в педиатрической популяции при злокачественной мезотелиоме плевры и немелкоклеточном раке легкого.

#### *Меры предосторожности при подготовке и введении препарата*

Следует проявлять осторожность при обращении и подготовке инфузионных растворов Пеметрекседа-Келун-Казфарм. Рекомендовано использование перчаток. При контакте раствора Пеметрекседа-Келун-Казфарм с кожей немедленно тщательно промойте кожу с мылом и водой. При контакте раствора Пеметрекседа-Келун-Казфарм со слизистыми оболочками тщательно промойте их водой.

Пеметрексед-Келун-Казфарм не является веществом, вызывающим образование нарывов. Специфического антидота при экстравазации Пеметрекседа-Келун-Казфарм не существует. В случае экстравазации Пеметрекседа-Келун-Казфарм необходимо следовать локальным процедурам по терапии экстравазации, как в случае с другими, не вызывающими образование нарывов, средствами.

#### *Приготовление раствора*

Необходимо использовать асептическую технику при восстановлении и дальнейшем разведении Пеметрекседа-Келун-Казфарм для проведения внутривенной инфузии.

В качестве растворителя используется только 0,9 % раствор натрия хлорида!

Пеметрексед-Келун-Казфарм физически несовместима с растворителями, содержащими кальций, в том числе раствором Рингера лактата для инъекций, USP и раствор Рингера для инъекций, USP, и, следовательно, они не должны быть использованы. Совместное введение Пеметрекседа-Келун-Казфарм с другими препаратами и растворителями не изучено, и поэтому не рекомендуется.

#### **Флаконы 100 мг**

1) Содержимое флакона (100 мг) растворяют в 4,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида (без консервантов) до концентрации 25 мг/мл. Флакон аккуратно взбалтывают до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным, допустимо изменение цвета раствора от бесцветного до желтоватого или зеленовато-желтого цвета. pH восстановленного раствора находится в пределах 6.6 и 7.8. **НЕОБХОДИМО ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ РАЗВЕДЕНИЕ.**

2) Соответствующий объем полученного раствора Пеметрексед-Келун-Казфарм нужно довести до 100 мл 0,9% раствором натрия хлорида.

Перед введением раствор необходимо проверить на наличие твердых частиц и изменение цвета.

Так как Пеметрексед-Келун-Казфарм и рекомендуемый растворитель не содержат антимикробных консервантов, полученный раствор для введения необходимо использовать в течение 24 часов после разведения при хранении при температуре 2-8°C. Неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

#### **Флаконы 500 мг**

1) Содержимое флакона (500 мг) растворяют в 20 мл 0.9 % раствора натрия хлорида (без консервантов) до концентрации 25 мг/мл. Флакон аккуратно

взбалтывают до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным, допустимо изменение цвета раствора от бесцветного до желтоватого или зеленовато-желтого цвета. рН восстановленного раствора находится в пределах 6.6 и 7.8.

**НЕОБХОДИМО ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ РАЗВЕДЕНИЕ.**

2) Соответствующий объем полученного раствора Пеметрексед-Келун-Казфарм нужно довести до 100 мл 0,9 % раствором натрия хлорида.

Перед введением раствор необходимо проверить на наличие твердых частиц и изменение цвета.

Так как Пеметрексед-Келун-Казфарм и рекомендуемый растворитель не содержат антимикробных консервантов, полученный раствор для введения необходимо использовать в течение 24 часов после разведения при хранении при температуре 2-8°C. Неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

### **Побочные действия**

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто ( $\geq 10\%$ ), часто ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), иногда ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), редко ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), крайне редко ( $< 0,01\%$ ).

*Наиболее частыми нежелательными эффектами*, связанными с применением Пеметрекседа-Келун-Казфарм, независимо от того используется препарат в виде монотерапии или в комбинации, является подавление функции костного мозга, проявляющееся анемией, нейтропенией, лейкопенией, тромбоцитопенией, и желудочно-кишечная токсичность, проявляющаяся анорексией, тошнотой, рвотой, диареей, запором, фарингитом, мукозитом и стоматитом. Другие нежелательные эффекты включают почечную токсичность, повышение уровня трансаминаз, алопецию, повышенную утомляемость, обезвоживание, сыпь, инфекцию, сепсис и нейропатию. В редких случаях возможно возникновение синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза.

### **Побочные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований\***

\* Поскольку клинические исследования проводятся в различных условиях, частота побочных реакций не может непосредственно сравниваться с частотой в других исследованиях и может не отражать частоту побочных реакций, наблюдаемых в клинической практике.

### **Монотерапия Пеметрекседом (с добавлением фолиевой кислоты и витамина B12)**

*Очень часто*

- нейтропения/гранулоцитопения, лейкопения
- снижение уровня гемоглобина
- утомляемость
- диарея, рвота, тошнота, анорексия
- стоматит, фарингит
- сыпь, шелушение

*Часто*

- тромбоцитопения
- инфекция/заражение (без нейтропении), фебрильная нейтропения
- аллергическая реакция, гиперчувствительность, зуд, алопеция
- повышение аланинтрансаминазы (АЛТ) и аспартаттрансаминазы (АСТ)
- повышение уровня креатинина
- моторная нейропатия, сенсорная нейропатия
- мультиформная эритема
- боль в животе, запор
- лихорадка

*Иногда*

- суправентрикулярная аритмия

**Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – комбинация с цисплатином (с добавлением фолиевой кислоты и витамина В12)**

*Очень часто*

- анемия, нейтропения/гранулоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения
- снижение уровня гемоглобина
- повышение уровня креатинина
- утомляемость
- тошнота, рвота, анорексия, запор, диарея (без колостомии)
- стоматит, фарингит
- алопеция, кожная сыпь
- снижение клиренса креатинина

*Часто*

- диспепсия, изжога
- сенсорная нейропатия, нарушение вкусовых ощущений
- сыпь, шелушение
- фебрильная нейтропения, инфекция/заражение, лихорадка
- дегидратация
- повышение АЛТ и АСТ
- почечная недостаточность
- конъюнктивит

*Иногда*

- аритмия
- боль в груди
- повышение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ)
- моторная нейропатия

**Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – Поддерживающая терапия после индукционной терапии платиносодержащими препаратами (с добавлением фолиевой кислоты и витамина В12)**

*Очень часто*

- анемия, снижение уровня гемоглобина
- повышение АЛТ

- утомляемость
- тошнота, анорексия

*Часто*

- нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения
- повышение АСТ
- рвота, диарея, запор
- воспаление слизистой оболочки, стоматит
- сенсорная нейропатия, моторная нейропатия, головокружение
- алопеция, зуд
- боль, отек, лихорадка (при отсутствии нейтропении)
- нарушение функции почек (включая снижение клиренса креатинина, повышение уровня креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации, почечную недостаточность)
- болезнь наружной оболочки глаза (в том числе конъюнктивит), повышенное слезотечение
- сыпь, шелушение

*Иногда*

- суправентрикулярная аритмия
- мультиформная эритема
- фебрильная нейтропения, аллергическая реакция, гиперчувствительность
- легочная эмболия

**Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – Поддерживающая терапия после индукционной терапии Пеметрекседом в комбинации с цисплатином (с добавлением фолиевой кислоты и витамина В12)**

*Очень часто*

- анемия
- утомляемость
- тошнота

*Часто*

- нейтропения, тромбоцитопения
- фебрильная нейтропения
- рвота
- воспаление слизистой оболочки, стоматит
- отек

*Иногда*

- желудочковая тахикардия
- обморок
- боль
- кишечная непроходимость
- депрессия
- почечная недостаточность
- эмболия легочной артерии

**Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – После предшествующей химиотерапии (с добавлением фолиевой кислоты и витамина В12)**

*Очень часто*

- анемия, лейкопения, нейтропения
- тошнота, анорексия, рвота, диарея
- стоматит, фарингит
- утомляемость
- сыпь, шелушение

*Часто*

- тромбоцитопения
- повышение АЛТ и АСТ
- боль в животе, запор
- лихорадка
- зуд
- алопеция
- аллергическая реакция, гиперчувствительность, фебрильная нейтропения, инфекция/заражение
- мультиформная эритема
- моторная нейропатия, сенсорная нейропатия
- повышение уровня креатинина

*Иногда*

- суправентрикулярная аритмия

**Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) (с добавлением фолиевой кислоты и витамина В12)**

*Очень часто*

- анемия, лейкопения, нейтропения/гранулоцитопения, тромбоцитопения
- повышение уровня креатинина, снижение клиренса креатинина
- тошнота, рвота, анорексия, диарея, запор
- стоматит, фарингит
- утомляемость
- сенсорная нейропатия
- сыпь
- алопеция

*Часто*

- фебрильная нейтропения, инфекция/заражение, лихорадка
- боль в груди
- конъюнктивит
- диспепсия, нарушение вкусовых ощущений
- дегидратация
- крапивница
- повышение АСТ, АЛТ, ГГТ
- почечная недостаточность

*Иногда*

- аритмия
- моторная нейропатия

Также, в ходе клинических исследований, как правило, при назначении в комбинации с другим цитотоксическим агентом, иногда сообщалось о возникновении *серьезных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных явлений*, включая инфаркт миокарда, стенокардию, нарушение мозгового кровообращения и транзиторные ишемические атаки. У большинства пациентов с выявленными нарушениями отмечалось наличие кардиоваскулярных факторов риска.

В ходе клинических испытаний *иногда* сообщалось о возникновении панцитопении, колита (включая кишечное и ректальное кровотечение, иногда со смертельным исходом, перфорацию кишечника, некроз кишечника и воспаление слепой кишки), интерстициального пневмонита с дыхательной недостаточностью (иногда со смертельным исходом), отека, эзофагита (в т.ч. лучевого).

В *редких случаях* при проведении клинических исследований сообщалось о развитии потенциально серьезных случаев гепатита.

Приблизительно у 1% пациентов в ходе клинических исследований отмечалось развитие *сепсиса*, в некоторых случаях с летальным исходом.

По данным клинических исследований, следующие побочные реакции отмечались чаще в группе пациентов, получавших дополнительно фолиевую кислоту и витамин В12: артериальная гипертензия (11%), боль в груди (8%) и тромбоз/эмболия (6%).

Нет данных относительно влияния половой и расовой принадлежности на безопасность применения Пеметрекседа, за исключением увеличения случаев сыпи у мужчин (24%) по сравнению с женщинами (16%).

Окончательные *результаты исследования III фазы PARAMOUNT* по оценке применения Пеметрекседа в качестве продолженной поддерживающей терапии продемонстрировали *значительное увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ поздних стадий, получавших продолженную поддерживающую терапию Пеметрекседом после режима Пеметрекседа в комбинации с цисплатином.*

Пациенты без прогрессирования заболевания на фоне химиотерапии 1-й линии Пеметрекседом в комбинации с цисплатином с оценкой общего состояния 0/1 (n=539) прошли рандомизацию по группам в соотношении 2:1 для получения поддерживающей терапии Пеметрекседом (500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого 21-дневного цикла) в сочетании с успешным симптоматическим лечением (n=359) или плацебо в комбинации с успешным симптоматическим лечением (n=180) до прогрессирования заболевания. Из числа рандомизированных пациентов в результате химиотерапии 1-й линии Пеметрекседом и цисплатином полная или частичная регрессия опухоли была зарегистрирована у 44,9% пациентов, стабилизация заболевания – у 51,9%. Все пациенты также получали витамин В12, фолиевую кислоту и дексаметазон. Медиана общей выживаемости в группе продолженной поддерживающей терапии Пеметрексед составила 13,9

месяцев от рандомизации (16,9 месяцев от начала химиотерапии 1-й линии) по сравнению с 11,0 месяцами от рандомизации (14,0 месяцев от начала химиотерапии 1-й линии,  $p=0,0195$ ) в группе плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе продолженной поддерживающей терапии Пеметрекседа составила 4,1 месяц по сравнению с 2,8 месяцами в группе плацебо ( $p<0.0001$ ).

#### **Побочные реакции по данным постмаркетинговых сообщений:**

#### **Монотерапия Пеметрекседом и комбинация Пеметрекседа с цисплатином**

##### *Часто*

– сепсис

##### *Иногда*

- острая почечная недостаточность
- лучевой пневмонит у пациентов, получавших облучение до, во время или после терапии Пеметрекседом
- ишемия периферических сосудов (в некоторых случаях приводящая к некрозу конечностей)
- эзофагит/радиационный эзофагит
- колит

##### *Редко*

- иммуно-опосредованная гемолитическая анемия
- у пациентов, ранее получавших лучевую терапию, в редких случаях отмечается местная воспалительная реакция в ранее облученной области («радиационная память»)
- буллезные состояния, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (в некоторых случаях с летальным исходом)
- гемолитическая анемия
- анафилактический шок
- интерстициальный пневмонит
- колит, панкреатит
- отек
- гепатит
- интерстициальная пневмония

#### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к пеметрекседу или вспомогательным компонентам препарата
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- сопутствующее применение вакцины против желтой лихорадки
- клиренс креатинина менее 45 мл/мин

#### **Лекарственные взаимодействия**

Пеметрексед, в основном, выводится в неизменном виде почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Совместное применение Пеметрекседа-Келун-Казфарм с *нефротоксичными препаратами*, (например, аминогликозиды, петлевые диуретики, препараты платины, циклоспорин) и/или веществами, выводящимися почками (например, пробенецид, пенициллин), потенциально может привести к снижению клиренса пеметрекседа.

По результатам исследований *in vitro*, Пеметрексед-Келун-Казфарм практически не взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются *изоферментами цитохрома P450 (CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2)*.

*Фолиевая кислота и витамин B12* снижают токсичность Пеметрекседа-Келун-Казфарм, поэтому реже возникает необходимость снижения дозы Пеметрекседа-Келун-Казфарм при гематологической и негематологической токсичности 3 - 4 степени. Пациентам должны быть назначены *препараты фолиевой кислоты* или *мультивитамины*, содержащие фолиевую кислоту в суточной дозе от 350 мкг до 1000 мкг (в среднем 400 мкг). Фолиевая кислота в суточной дозе должна назначаться как минимум 5 дней в течение недели перед первым введением Пеметрекседа-Келун-Казфарм. Такое дозирование должно продолжаться во время всего цикла лечения и в течение 21 дня после последнего введения Пеметрекседа-Келун-Казфарм. Пациентам также необходимо однократно ввести витамин B12 в дозе 1000 мкг внутримышечно за неделю до первого введения Пеметрекседа-Келун-Казфарм, а затем через каждые 3 цикла после начала лечения. Последующие введения витамина B12 в той же дозе могут проводиться в день введения Пеметрекседа-Келун-Казфарм. Фармакокинетика Пеметрекседа не меняется при применении фолиевой кислоты внутрь, витамина B12 внутримышечно и при комбинированном применении с цисплатином. Цисплатин не влияет на фармакокинетику Пеметрекседа-Келун-Казфарм и общий клиренс платины не нарушается при применении Пеметрекседа-Келун-Казфарм.

Назначение *дексаметазона* (или аналога) в дозе 4 мг 2 раза в день за 1 день до начала лечения Пеметрекседом-Келун-Казфарм, в день введения и последующий день после введения Пеметрекседа-Келун-Казфарм снижает частоту и выраженность кожных реакций.

Пеметрекседа-Келун-Казфарм можно применять совместно с *ибупрофеном* (по 400 мг 4 раза в день) у больных с нормальной функцией почек (клиренс креатинина  $\geq 80$  мл/мин). При назначении ибупрофена вместе с Пеметрекседом-Келун-Казфарм у больных с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина 45 - 79 мл/мин) необходимо соблюдать осторожность.

*Аспирин*, назначаемый в низких и умеренных дозах (325 мг каждые 6 часов), не влияет на фармакокинетику Пеметрекседа-Келун-Казфарм. Влияние более высоких дозировок аспирина на фармакокинетику Пеметрекседа-Келун-Казфарм неизвестно.

При назначении Пеметрекседа-Келун-Казфарм совместно с *нестероидными противовоспалительными средствами (НПВП)* пациентам с нормальной

функцией почек (клиренс креатинина  $\geq 80$  мл/мин) корректировки дозы препарата не требуется.

Необходимо проявлять осторожность при совместном назначении Пеметрекседа-Келун-Казфарм с *НПВП* пациентам с *почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести* (клиренс креатинина 45 - 79 мл/мин).

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью, одновременного введение Пеметрекседа-Келун-Казфарм с *НПВП (например, ибупрофеном) или аспирином* в более высоких дозировках следует избегать за 2 дня до применения Пеметрекседа-Келун-Казфарм, в день применения и в течение 2 дней после применения Пеметрекседа-Келун-Казфарм.

Не рекомендуется применение *НПВП с коротким периодом полувыведения* (например, диклофенак, индометацин) за 2 дня до применения Пеметрекседа-Келун-Казфарм, в день применения и в течение 2 дней после применения Пеметрекседа-Келун-Казфарм.

Ввиду отсутствия данных о возможном взаимодействии между Пеметрекседом-Келун-Казфарм и *НПВП с длительным периодом полувыведения* (например, пироксикам, мелоксикам, рофекоксиб, набуметон), все пациенты с легкой и умеренной почечной недостаточностью, получающие *НПВП* должны прервать их применение минимум за 5 дней до приема Пеметрекседа-Келун-Казфарм, в день приема и в течение 2-х дней после приема. Если требуется сопутствующее назначение *НПВП*, пациентам необходим строгий мониторинг токсичности, особенно миелосупрессии и токсичности со стороны почек и желудочно-кишечного тракта.

В связи с увеличением риска развития тромбоза, у пациентов с онкологическими заболеваниями отмечается частое применение антикоагулянтов. Учитывая высокую межиндивидуальную изменчивость коагуляционного статуса в период заболевания и возможность взаимодействия между пероральными антикоагулянтами и противоопухолевой химиотерапией, требуется увеличение частоты мониторинга Международного нормализованного отношения (МНО) в случае принятия решения о проведении терапии пероральными антикоагулянтами.

Пеметрексед-Келун-Казфарм *не совместима* с раствором Рингера лактата и раствором Рингера.

Совместное назначение Пеметрекседа-Келун-Казфарм с другими препаратами и растворами не исследовано и поэтому не рекомендуется.

*Противопоказано* одновременное применение Пеметрекседа-Келун-Казфарм с *вакциной против желтой лихорадки* в связи с риском развития летальной формы вакцинальной болезни.

Не рекомендуется совместное назначение Пеметрекседа-Келун-Казфарм с другими *живыми аттенуированными вакцинами* в связи с риском возникновения системного заболевания с возможным летальным исходом. Повышение риска отмечается у пациентов с уже ослабленным иммунитетом на фоне их основного заболевания. При наличии, возможно применение инактивированной вакцины (например, вакцина против полиомиелита).

## Особые указания

Пеметрекседа-Келун-Казфарм должна назначаться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Пеметрекседа-Келун-Казфарм может угнетать функцию костного мозга, что проявляется нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией (или панцитопенией). Миелосупрессия обычно является дозолимитирующей токсичностью. Пациенты должны мониторироваться на наличие миелосупрессии во время терапии и Пеметрекседом-Келун-Казфарм не следует назначать пациентам до достижения абсолютного числа нейтрофилов (АЧН)  $\geq 1500$  и тромбоцитов  $\geq 100\ 000$  клеток/мм<sup>3</sup>. Снижение дозы при последующих циклах терапии основано на показателе АЧН, количестве тромбоцитов и максимальной негематологической токсичности предыдущего цикла.

Пациенты, получающие Пеметрекседом-Келун-Казфарм должны принимать *фолиевую кислоту и витамин B12* в качестве профилактической меры для снижения связанной с терапией гематологической и гастроинтестинальной токсичности.

Предварительная терапия *дексаметазоном* (или аналогом) снижает частоту и тяжесть проявления кожных реакций.

Перед началом применения препарата абсолютное количество нейтрофилов должно составлять  $\geq 1\ 500$  в мкл, тромбоцитов  $\geq 100\ 000$  в мкл, клиренс креатинина должен быть  $\geq 45$  мл/мин. Перед каждым введением Пеметрекседа-Келун-Казфарм необходимо проводить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.

Для оценки функции почек и печени необходимо периодически проводить биохимический анализ крови.

Больным с *клиническими проявлениями асцита или плеврита* необходимо рассмотреть возможность проведения дренирования выпота перед началом применения Пеметрекседа-Келун-Казфарм, так как влияние этих состояний на действие Пеметрекседа-Келун-Казфарм неизвестно.

В связи с угнетением иммунного статуса у онкологических больных, сопутствующее *использование живых аттенуированных вакцин* не рекомендуется.

*Пожилые пациенты.* В клинических исследованиях не отмечалось повышенного риска развития побочных эффектов у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с пациентами моложе 65 лет. Режим снижения доз должен соответствовать общим рекомендациям для всех пациентов.

*Дети и подростки.* Пеметрекседом-Келун-Казфарм не рекомендуется применять у детей и подростков до 18 лет, так как безопасность и эффективность применения в данной популяции не установлена.

*Пациенты с нарушением функции почек.* При показателях клиренса креатинина не менее 45 мл/мин коррекция дозы и режима введения препарата не требуется. Пациентам с показателями клиренса креатинина менее 45 мл/мин, применение Пеметрекседа-Келун-Казфарм не рекомендуется (в связи с недостаточностью данных по применению препарата у такой категории больных).

Пациенты с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 45 до 79 мл/мин), должны избегать приема нестероидных противовоспалительных препаратов, таких как ибупрофен и аспирин (>1,3 г в день) в течение 2 дней до, 2 дня после и непосредственно в день назначения Пеметрекседа-Келун-Казфарм. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью прием НПВП с длительным периодом полувыведения должен быть прекращен за 5 дней до, в день, и не менее 2 дней после введения Пеметрекседа-Келун-Казфарм.

*Серьезные нарушения со стороны почек*, включая острую почечную недостаточность, были отмечены при монотерапии Пеметрекседа-Келун-Казфарм или при комбинированной терапии с другими химиотерапевтическими препаратами. У многих пациентов, в организме которых возникли вышеупомянутые нарушения, были исходные факторы риска развития почечных нарушений, включая наличие дегидратации, гипертонии или диабета.

*Пациенты с нарушением функции печени.* Нет данных о применении Пеметрекседа-Келун-Казфарм у пациентов с нарушением функции печени (повышение содержания билирубина больше, чем в 1.5 раза от верхней границы нормы (ВГН); повышение уровня трансаминаз больше, чем в 3 раза от ВГН (при отсутствии метастазов в печени) или больше, чем в 5 раз от ВГН (при наличии метастазов в печени)).

В связи с наличием желудочно-кишечной токсичности Пеметрекседа-Келун-Казфарм в комбинации с цисплатином, отмечалось тяжелое *обезвоживание*. Таким образом, пациенты должны получать адекватное лечение противорвотными препаратами и соответствующую гидратационную терапию до и/или после проведения лечения Пеметрекседа-Келун-Казфарм.

Пеметрексед-Келун-Казфарм может вызывать *генетические нарушения*. Половозрелым мужчинам не рекомендуется становиться отцами во время лечения и до 6 месяцев после терапии Пеметрекседом-Келун-Казфарм. Рекомендовано использование противозачаточных препаратов. Учитывая потенциальную возможность Пеметрекседа-Келун-Казфарм вызывать необратимое бесплодие, мужчинам рекомендуется получить консультацию по хранению спермы до начала лечения.

*Женщины детородного возраста* должны применять эффективные меры контрацепции во время терапии Пеметрекседом-Келун-Казфарм.

#### *Беременность*

Данных по применению пеметрекседа беременными женщинами получено не было, однако пеметрексед, как и другие антиметаболиты, в случае применения во время беременности может провоцировать развитие серьезных врожденных дефектов.

#### *Лактация*

Неизвестно, выделяется ли пеметрексед с грудным молоком, поэтому нельзя исключать вероятности развития нежелательных реакций у ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Кормление грудью рекомендуется прервать на время терапии пеметрекседом.

Были зарегистрированы случаи *радиационной пневмонии* у пациентов, получавших облучение до, во время или после терапии Пеметрекседом-Келун-Казфарм. Необходимо обращать особое внимание на данных пациентов и проявлять осторожность при использовании других радиочувствительных агентов.

В редких случаях, обычно при назначении в комбинации с другим цитотоксическим агентом, в ходе клинических исследований Пеметрексед-Келун-Казфарм сообщалось о возникновении серьезных нарушений со стороны *сердечно-сосудистой системы*, включая инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения. У большинства пациентов с выявленными нарушениями отмечалось наличие кардиоваскулярных факторов риска.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Исследования по эффектам, оказываемым Пеметрексед-Келун-Казфарм на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами, не проводились. Однако сообщалось о возможности развития утомляемости в результате применения препарата, в связи с чем пациентам при лечении Пеметрексед-Келун-Казфарм следует воздержаться от вождения автомобиля или управления потенциально опасными механизмами.

### **Передозировка**

*Симптомы:* ожидаемые симптомы передозировки Пеметрексед-Келун-Казфарм включают угнетение костного мозга, проявляющееся нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией. Также может наблюдаться присоединение вторичных инфекций с/без лихорадки, диарея, воспаление слизистых оболочек, сенсорная полинейропатия, сыпь.

*Лечение:* симптоматическое, включая *немедленное* применение лейковорина или тимидина (рекомендованная доза лейковорина оставляет 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно однократно, далее - 50 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно каждые 6 часов в течение 8 дней). Необходимо мониторингирование клинического анализа крови и проведение поддерживающей терапии. Должна быть рассмотрена возможность применения кальция фолината или фолиевой кислоты при лечении передозировки Пеметрекседом-Келун-Казфарм. Способность Пеметрекседа-Келун-Казфарм подвергаться диализу неизвестна.

### **Форма выпуска и упаковка**

Препарат помещают во флакон из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съемной крышечкой синего цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре от 15 °С до 25 °С. Приготовленный раствор хранить при температуре от 2 °С до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

1.5 года

Не использовать по истечении срока годности.

Период применения приготовленного раствора не более 24 ч.

Неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Наименование и страна организации-производителя**

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

**Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения**

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

**Наименование и страна организации-упаковщика**

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01  
e-mail: [kelun-kazpharm@mail.ru](mailto:kelun-kazpharm@mail.ru)

**Организация, ответственная за пострегистрационное наблюдение на территории Республики Казахстан за безопасностью лекарственного средства:**

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01  
e-mail: [kelun-kazpharm@mail.ru](mailto:kelun-kazpharm@mail.ru)