

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

Пеметрексед, 10 мг/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пеметрексед

Каждый мл раствора содержит 10 мг пеметрекседа (в виде динатрия гемипентагидрата).

Каждый флакон объемом 10 мл содержит 100 мг пеметрекседа (в виде динатрия гемипентагидрата).

Каждый флакон объемом 50 мл содержит 500 мг пеметрекседа (в виде динатрия гемипентагидрата).

Каждый флакон объемом 100 мл содержит 1000 мг пеметрекседа (в виде динатрия гемипентагидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 4,5 мг натрия на 1 мл раствора (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий

Прозрачный раствор, бесцветный или от светло-желтого до зеленовато-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Пеметрексед показан к применению у взрослых:

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;
- пеметрексед в качестве монотерапии показан для поддерживающей терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого, кроме преимущественно плоскоклеточной гистологической формы у пациентов с отсутствием прогрессирования после первой линии терапии на основе препаратов платины;

- пеметрексед показан в качестве монотерапии для второй линии терапии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, кроме преимущественно плоскоклеточной гистологической формы.

Злокачественная мезотелиома плевры:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Этот препарат представляет собой готовый к использованию раствор для инфузий, в отличие от других препаратов пеметрекседа, представляющих собой лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, его не следует разбавлять, так как это может привести к введению недостаточной для пациента дозы.

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

Режим дозирования

Пеметрексед в комбинации с цисплатином

Рекомендованная доза препарата Пеметрексед составляет 500 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение не менее 10 минут в первый день каждого 21-дневного цикла.

Рекомендованная доза цисплатина составляет 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 2 часов примерно через 30 минут после завершения инфузии пеметрекседа в первый день каждого 21-дневного цикла. Пациентам должна быть проведена противорвотная терапия, а также обеспечена адекватная гидратация до и/или после введения цисплатина (также следует обратиться к инструкции по медицинскому применению цисплатина с целью получения специфических рекомендаций относительно дозирования).

Пеметрексед в качестве монотерапии

Для пациентов с немелкоклеточным раком легкого после химиотерапии рекомендованная доза препарата Пеметрексед составляет 500 мг/м² 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 мультивитамины (см. раздел 4.4) с содержанием фолиевой кислоты (от 350 до 1000 мкг). Необходимо принять минимум пять доз фолиевой кислоты в течение семи дней перед первым введением пеметрекседа. Прием должен продолжаться на протяжении всего курса терапии пеметрекседом, а также в течение 21 дня после последнего введения пеметрекседа. В 7-дневный 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 введение пеметрекседа.

Наблюдение

Перед каждым введением пеметрекседа необходимо проводить мониторинг всех пациентов, который включает в себя общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и определение числа тромбоцитов. Для оценки функции почек и печени перед каждым введением пеметрекседа необходимо выполнить биохимический анализ крови. Перед началом каждого цикла химиотерапии у пациентов должны наблюдаться следующие показатели: абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ≥ 1500 клеток/мм³, число тромбоцитов ≥ 100000 клеток/мм³. Клиренс креатинина должен составлять ≥ 45 мл/мин. Концентрация общего билирубина должна быть в $\leq 1,5$ раза от верхней границы нормы (ВГН). Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) должен быть в ≤ 3 раза от ВГН. Уровень ЩФ, АСТ и АЛТ в ≤ 5 раз от ВГН допустим при наличии метастазов в печени.

Рекомендации по коррекции дозы

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

Таблица 1. Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина	
<i>Гематологическая токсичность</i>	<i>Коррекция дозы (мг/м²)</i>

Минимальное АЧН <500 /мм ³ и минимальное число тромбоцитов $\geq 50\ 000$ /мм ³	75% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное число тромбоцитов $<50\ 000$ /мм ³ , независимо от минимального АЧН	75% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное число тромбоцитов $<50\ 000$ /мм ³ с кровотечением ^a , независимо от минимального АЧН	50% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)

^a Эти критерии соответствуют определению кровотечения \geq степени 2 в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института рака (NCI-CTC)

При развитии негематологической токсичности (за исключением нейротоксичности) ≥ 3 степени, лечение необходимо отложить до восстановления показателей, соответствующих уровню менее или равному уровню у пациента до начала лечения. Далее терапию необходимо возобновить в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 2.

Таблица 2. Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина		
<i>Негематологическая токсичность^{a, b}</i>	<i>Коррекция дозы пеметрекседа (мг/м²)</i>	<i>Коррекция дозы цисплатина (мг/м²)</i>
Любая токсичность 3 или 4 степени за исключением воспаления слизистой оболочки	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
Воспаление слизистой оболочки 3 или 4 степени	50% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы

^a Согласно критериям NCI-CTC

^b За исключением нейротоксичности.

В случае нейротоксичности рекомендованная коррекция дозы пеметрекседа и цисплатина представлена в таблице 3. При нейротоксичности 3 или 4 степени лечение необходимо прекратить.

<i>Таблица 3. Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина</i>		
<i>Степень нейротоксичности ^a</i>	<i>Коррекция дозы пеметрекседа (мг/м²)</i>	<i>Коррекция дозы цисплатина (мг/м²)</i>
0–1	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы
2	100% от предыдущей дозы	50% от предыдущей дозы

^a Согласно критериям NCI CTC

Терапию пеметрекседом следует отменить, если у пациента наблюдается гематологическая или негематологическая токсичность 3 или 4 степени после двух снижений дозы. Терапию следует немедленно прекратить при наличии нейротоксичности 3 или 4 степени.

Особые группы пациентов

Пациенты 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 соответствует общим рекомендациям.

Пациенты с нарушением функции почек

Пеметрексед в основном выводится в неизменном виде почками.

Данные клинических исследований свидетельствуют, что при показателях клиренса креатинина ≥ 45 мл/мин коррекция дозы не требуется. Пациентам, у которых клиренс креатинина менее 45 мл/мин, применение пеметрекседа не рекомендуется в связи с недостаточностью данных по применению препарата у такой категории пациентов (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Не было установлено взаимосвязи между показателями АСТ, АЛТ или общего билирубина и фармакокинетикой пеметрекседа. Недостаточно данных по применению препарата у пациентов с нарушением функции печени с повышением концентрации билирубина больше, чем в 1,5 раза от ВГН, и/или повышением активности aminotransferases 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).

Дети

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

Способ применения

Внутривенно

Препарат Пеметрексед вводится в виде внутривенной инфузии в течение не менее 10 минут в первый день каждого 21-дневного цикла. В зависимости от требуемой для введения дозы, может быть использовано несколько флаконов препарата Пеметрексед разного объема.

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

Неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пеметрекседу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Период грудного вскармливания;
- Одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Пеметрексед следует применять с осторожностью при нарушении функции печени, при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе инфаркте миокарда и нарушении мозгового кровообращения.

Пеметрексед может подавлять функцию костного мозга, что проявляется в форме нейтропении, тромбоцитопении и анемии (или панцитопении) (см. раздел 4.8). Миелосупрессия является дозолимитирующей токсичностью пеметрекседа. Перед каждым введением пеметрекседа необходимо проводить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. Пеметрексед не следует применять до тех пор, пока АЧН не достигнет ≥ 1500 клеток/мм³, а число тромбоцитов – ≥ 100000 клеток/мм³. Снижение дозы в начале очередного цикла основывается на наименьших значениях абсолютного числа нейтрофилов, числа тромбоцитов и максимальной негематологической токсичности, которые наблюдались в предыдущем цикле терапии (см. раздел 4.2).

В тех случаях, когда проводилась премедикация фолиевой кислотой и витамином В₁₂, отмечались меньшая токсичность и снижение частоты гематологической и негематологической токсичности степени 3/4, такой как нейтропения, фебрильная нейтропения и инфекция с нейтропенией степени 3/4. Поэтому всех пациентов, принимающих терапию пеметрекседом, следует проинструктировать по поводу приема фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в качестве профилактической меры для снижения токсичности, связанной с терапией (см. раздел 4.2).

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

Было изучено 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).

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени (клиренс креатинина от 45 до 79 мл/мин) следует избегать применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), таких как ибупрофен и ацетилсалициловая кислота (>1,3 г/сутки), в течение двух дней перед применением пеметрекседа, в день применения и в течение двух дней после применения пеметрекседа (см. раздел 4.5).

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени, которым показана терапия пеметрекседом, применение НПВП с длительным периодом полувыведения должно быть прекращено как минимум за пять дней до введения пеметрекседа, в день введения и в течение как минимум двух дней после введения пеметрекседа (см. раздел 4.5).

При монотерапии пеметрекседом или при его применении в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами отмечались серьезные явления со стороны почек, в том числе острая почечная недостаточность. При этом у многих пациентов, у которых они наблюдались, были факторы риска развития явлений со стороны почек, в том числе обезвоживание или уже имеющиеся гипертензия или диабет. Согласно постмаркетинговым данным, при применении пеметрекседа в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами также отмечались случаи развития нефрогенного сахарного диабета и некроза почечных канальцев. Большинство случаев разрешались после прекращения применения пеметрекседа. Необходим регулярный контроль за состоянием пациентов на предмет развития острого тубулярного некроза, снижения функции почек и признаков и симптомов нефрогенного несахарного диабета (например, гипернатриемии).

Влияние тканевой жидкости, например, плеврального выпота или асцита, на действие пеметрекседа до конца не определено. В ходе клинических исследований у пациентов с солидными опухолями устойчивое скопление тканевой жидкости не оказывало влияния на плазменную концентрацию или клиренс пеметрекседа по сравнению с пациентами без скопления тканевой жидкости. Таким образом, следует рассмотреть возможность дренирования скопившейся жидкости перед началом терапии пеметрекседом, однако оно может не понадобиться.

Ввиду желудочно-кишечной токсичности пеметрекседа, применяемого в комбинации с цисплатином, наблюдалось сильное обезвоживание. Пациентам должна быть проведена противорвотная терапия, а также обеспечена адекватная гидратация до и/или после терапии.

Серьезные сердечно-сосудистые события, в том числе инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения, наблюдались нечасто в ходе клинических исследований пеметрекседа, как правило, при применении в комбинации с другим цитотоксическим препаратом, при этом в основном у пациентов с фоновыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 4.8).

Поскольку состояние иммуносупрессии распространено у онкологических пациентов, не рекомендуется сопутствующая вакцинация живыми аттенуированными вакцинами (см. разделы 4.3 и 4.5).

Ввиду того, что пеметрексед может вызывать генетические нарушения, половозрелым мужчинам не рекомендуется становиться отцами на протяжении терапии пеметрекседом и до 6 месяцев после нее. Рекомендуется использовать надежные методы контрацепции или воздерживаться от половой жизни. Вследствие того, что пеметрексед может вызывать необратимое бесплодие, мужчинам рекомендуется рассмотреть возможность сохранения спермы до начала терапии.

Женщины в детородном возрасте должны применять надежные методы контрацепции во время терапии пеметрекседом (см. раздел 4.6).

Отмечались случаи лучевого пневмонита у пациентов, получавших лучевую терапию до, во время или после терапии пеметрекседом. Таким пациентам должно быть уделено особое внимание; следует с осторожностью применять другие радиосенсибилизирующие препараты.

У пациентов, проходивших лучевую терапию несколько недель или лет назад, отмечались случаи рецидива побочных явлений лучевой терапии.

Данный препарат содержит 45 мг натрия на флакон объемом 10 мл, 225 мг натрия на флакон объемом 50 мл, 450 мг натрия на флакон объемом 100 мл. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пеметрексед в основном выводится в неизменном виде почками посредством канальцевой секреции и, в меньшей степени, посредством клубочковой фильтрации. Совместное применение с нефротоксичными препаратами (такими, как аминогликозиды, «петлевые» диуретики, платиносодержащие препараты, циклоспорин) может привести к снижению

клиренса пеметрекседа. Следует с осторожностью применять такие препараты в комбинации с пеметрекседом, при необходимости тщательно следить за клиренсом креатинина.

Совместное применение препаратов, которые также выводятся посредством канальцевой секреции (например, пробенецид, пенициллин), может привести к снижению клиренса пеметрекседа. Следует с осторожностью применять такие препараты в комбинации с пеметрекседом, при необходимости тщательно следить за клиренсом креатинина.

У пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин) применение НПВП в высоких дозах (например, ибупрофена >1600 мг/сутки или ацетилсалициловой кислоты $\geq 1,3$ г/сутки) может привести к снижению клиренса пеметрекседа и, как следствие, повысить частоту нежелательных реакций при применении пеметрекседа. Следует с осторожностью применять НПВП в высоких дозах одновременно с пеметрекседом у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин).

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени (КК 45–79 мл/мин) следует избегать одновременного применения пеметрекседа с НПВП в высоких дозах в течение двух дней перед применением пеметрекседа, в день применения и в течение двух дней после применения пеметрекседа (см. раздел 4.4).

Ввиду отсутствия данных о возможном взаимодействии между пеметрекседом и НПВП с длительным периодом полувыведения, такими как пироксикам или рофекоксиб, одновременное применение этих препаратов с пеметрекседом у пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени следует прекратить на следующий период времени: как минимум пять дней до введения пеметрекседа, в день введения и в течение как минимум двух дней после введения пеметрекседа (см. раздел 4.4). Если требуется совместное применение НПВП и пеметрекседа, у пациентов должен проводиться строгий мониторинг проявлений токсичности, особенно миелосупрессии и токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта.

Пеметрексед подвергается ограниченному метаболизму в печени. Результаты исследований *in vitro* с применением микросом печени человека показали, что не ожидается клинически значимого ингибирования пеметрекседом метаболического клиренса препаратов, которые метаболизируются изоферментами CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2.

Взаимодействия, общие для цитотоксических препаратов

Из-за высокого риска тромбообразования у пациентов с онкологическими заболеваниями часто проводится антикоагуляционная терапия. Высокая индивидуальная вариабельность состояния свертывающей системы крови в течение заболевания и возможность

взаимодействия между пероральными антикоагулянтами и противоопухолевой химиотерапией требуют повышенной частоты мониторинга МНО (международного нормализованного отношения), если принимается решение о лечении пациента пероральными антикоагулянтами.

Противопоказано одновременное применение: вакцина против желтой лихорадки ввиду риска генерализованной вакцинальной болезни с летальным исходом (см. раздел 4.3).

Не рекомендуется одновременное применение: живые аттенуированные вакцины (кроме вакцины против желтой лихорадки, с которой одновременное применение противопоказано) ввиду риска системного заболевания с возможным летальным исходом. Риск повышается у пациентов с уже имеющейся иммуносупрессией из-за их фонового заболевания. Следует применять инаktivированные вакцины, если таковые существуют (полиомиелит) (см. раздел 4.4).

Фармакокинетика пеметрекседа не изменяется при применении с фолиевой кислотой перорально, витамином В₁₂ внутримышечно и при комбинированном применении с цисплатином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины в детородном возрасте должны пользоваться эффективными методами контрацепции в ходе терапии пеметрекседом. Пеметрексед может вызывать генетические нарушения. Половозрелым мужчинам не рекомендуется становиться отцами на протяжении терапии и до 6 месяцев после нее. Рекомендуется пользоваться эффективными методами контрацепции или воздерживаться от половой жизни.

Беременность

Данные по применению пеметрекседа у беременных женщин отсутствуют, но предполагается, что он, как и другие антиметаболиты, может вызывать серьезные врожденные дефекты при применении во время беременности. В исследованиях на животных наблюдалось токсическое действие на репродуктивную функцию. Пеметрексед не следует применять во время беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли пеметрексед в грудное молоко, так что нельзя исключить нежелательных реакций у грудного ребенка. Кормление грудью во время терапии пеметрекседом 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 распространенными нежелательными явлениями, связанными с терапией пеметрекседом (в качестве монотерапии или в комбинированной терапии), являются: подавление функции костного мозга, проявляющееся в виде анемии, нейтропении, лейкопении, тромбоцитопении; желудочно-кишечная токсичность, проявляющаяся в виде анорексии, тошноты, рвоты, диареи, запора, фарингита, воспаления слизистой оболочки и стоматита. Другие нежелательные явления включают нефротоксичность, повышенный уровень аминотрансфераз, алопецию, усталость, обезвоживание, сыпь, инфекцию/сепсис и нейропатию. Очень редко наблюдаются такие явления, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции приведены в соответствии с классами систем органов, представленными в Медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). В каждом классе системы органов нежелательные явления распределены и представлены по частоте развития (начиная с самых частых) и степени тяжести (в порядке убывания степени тяжести): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Ниже представлены нежелательные явления разной степени тяжести, независимо от причинно-следственной связи, наблюдавшейся 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 креатинина⁵; 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 нейропатией 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 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

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30

Факс: +7 (495) 624 80 90

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети

«Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, Минск, пер. Товарищеский, 2а

Отдел фармаконадзора: тел./факс: +375 (17) 242 00 29.

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК
010000, Нур-Султан, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»
Тел. +7 (7172) 78-98-28
Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz, vigilance.ndda.kz

Республика Армения

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА»
0051, Ереван, пр. Комитаса 49/5
Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05
Эл. почта: paira@pharm.am; vigilance@pharm.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики
720044, Бишкек, ул. 3-линия, 25
Телефон горячей линии по фармаконадзору: 0800 800 26 26
Электронная почта: dlomt@pharm.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

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. 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

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 составляет 9 л/м². Исследования *in vitro* показали, что около 81% пеметрекседа связывается с белками плазмы. Нарушение функции почек разной степени тяжести не оказало 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 ОАТ3 (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. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальная плазменная концентрация пеметрекседа увеличиваются пропорционально дозе. Фармакокинетика пеметрекседа остается неизменной в течении 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;

Натрия хлорид;

L-цистеина гидрохлорида моногидрат (в пересчете на безводное вещество);

Натрия гидроксида раствор 1 N (для коррекции pH);

Хлористоводородной кислоты раствор 1 N (для коррекции pH);

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Пеметрексед несовместим с растворами, содержащими кальций, в том числе с раствором Рингера лактата и раствором Рингера. В связи с отсутствием исследований совместимости, данный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл, 50 мл или 100 мл в бесцветные прозрачные стеклянные флаконы (гидролитического класса I), укупоренные пробками, обжаты алюминиевыми колпачками с защитными пластиковыми крышками для контроля первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

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

Препарат готов к применению. Перед введением раствор взбалтывают и проверяют на наличие видимых частиц и изменение цвета.

Как и при обращении с другими потенциально токсичными противоопухолевыми препаратами, следует проявлять осторожность при обращении с раствором пеметрекседа. Рекомендуется использовать перчатки. Если раствор пеметрекседа попал на кожу, следует немедленно и тщательно промыть кожу водой с мылом. Если раствор пеметрекседа попал на слизистую оболочку, следует тщательно промыть ее водой. Пеметрексед не оказывает кожно-нарывного действия. При повреждении сосуда не существует специального антидота. Зафиксировано незначительное число случаев повреждения сосуда при введении пеметрекседа, которые не оценивались исследователем как серьезные. При повреждении сосуда необходимо следовать локальным стандартам лечения.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Шилпа Медикэр Лимитед,

Участки №S-20 до S-26, Фармацевтическая экономическая зона (СЭЗ),

Промышленный парк Грин, Полепалли вилладж,

Джадчерла (Мандал), Р-н Махабубнагар, штат Телангана, Индия-509 301

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Аспектус Фарма»

142717, Московская область, Ленинский район, поселок Развилка, квартал 1, строение 9

Тел.: +7 (916) 205 06 04

e-mail: bondareva.ea@aspectus-pharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пеметрексед доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eec.eaeunion.org/>