

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

АНТИФОЛАТ, 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

АНТИФОЛАТ, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пеметрексед.

АНТИФОЛАТ, 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

В 1 флаконе содержится 100 мг пеметрекседа (в виде пеметрекседа динатрия гемипентагидрата).

АНТИФОЛАТ, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

В 1 флаконе содержится 500 мг пеметрекседа (в виде пеметрекседа динатрия гемипентагидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий около 54 мг на флакон с дозировкой 500 мг, и около 11 мг – на флакон с дозировкой 100 мг (см. раздел 4.4.).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Лиофилизированная масса или лиофилизированный порошок от белого до светло-желтого или светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета. Допускается комкование.

Восстановленный раствор прозрачный бесцветный или от желтого до зеленовато-желтого цвета.

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

Препарат показан к применению у взрослых от 18 лет и старше.

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 в качестве монотерапии показан 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

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

Режим дозирования

Взрослые от 18 лет и старше

Пеметрексед в комбинации с цисплатином

Рекомендованная доза пеметрекседа 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 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	
Гематологическая токсичность	Коррекция дозы (мг/м ²)
Минимальное абсолютное число нейтрофилов <500/мм ³ и минимальное число тромбоцитов ≥50000/мм ³	75% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное число тромбоцитов <50000/мм ³ , независимо от минимального абсолютного числа нейтрофилов	75% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное число тромбоцитов <50000/мм ³ с кровотечением ^а , независимо от минимального абсолютного числа нейтрофилов	50% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)

^а Эти критерии соответствуют определению кровотечения ≥2 степени 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		
Негематологическая токсичность ^{а,б}	Коррекция дозы пеметрекседа (мг/м ²)	Коррекция дозы цисплатина (мг/м ²)
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

^а Согласно критериям NCI CTC;

^б За исключением нейротоксичности.

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

Таблица 3. Режим дозирования пеметрекседа (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина		
Степень нейротоксичности ^a	Коррекция дозы пеметрекседа (мг/м ²)	Коррекция дозы цисплатина (мг/м ²)
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

Пожилые пациенты

При проведении клинических исследований не было получено данных о повышении риска развития нежелательных явлений 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. 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 этой категории пациентов (см. разделы 4.4. и 4.3).

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 aminотрансфераз больше, чем в 3,0 раза от ВГН (при отсутствии метастазов в печени), или больше, чем в 5,0 раз от ВГН (при наличии метастазов в печени).

Дети

Пеметрексед не предназначен для применения у детей (отсутствуют данные по безопасности и эффективности).

Способ применения

Внутривенно.

Меры предосторожности при приготовлении и введении

Как и при обращении с другими потенциально токсичными противоопухолевыми препаратами, следует проявлять осторожность при обращении и приготовлении раствора для инфузии 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. Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Рекомендации перед началом применения пеметрекседа

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 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 $\geq 100\ 000$ клеток/мм³. Клиренс креатинина должен составлять ≥ 45 мл/мин. Концентрация общего билирубина должна быть менее или равна 1,5-кратному значению верхней границы нормы (ВГН). Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) должен быть менее или равен 3-кратному значению ВГН. Уровень ЩФ, АСТ и АЛТ, менее или равный 5-кратному значению ВГН, допустим при наличии метастазов в печени.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пеметрекседу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

- При нарушении функции печени.
- При тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе инфаркте миокарда и нарушении мозгового кровообращения.

Особые указания

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 числа тромбоцитов. Пеметрексед не следует применять до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не достигнет $\geq 1\ 500$ клеток/мм³, а число тромбоцитов - $\geq 100\ 000$ клеток/мм³. Снижение дозы в начале очередного цикла основывается на наименьших значениях АЧН, 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. разделы 4.2. и 4.3).

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени (клиренс креатинина от 45 до 79 мл/мин) следует избегать применения 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 несахарного 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 3 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 и в течение 6 месяцев после ее завершения (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.

Препарат содержит около 54 мг натрия на флакон с дозировкой 500 мг, что эквивалентно 2,7% от рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы натрия для взрослых, составляющей 2 г, и около 11 мг на флакон с дозировкой 100 мг, что эквивалентно 0,55% от рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы натрия для взрослых, составляющей 2 г.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пеметрексед в основном выводится в неизмененном 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 нестероидных противовоспалительных препаратов (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 явлений 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 (клиренс креатинина от 45 до 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 (международное нормализованное отношение), 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.

Пеметрексед несовместим с растворами, содержащими кальций, в том числе с раствором Рингера лактата и раствором Рингера. В отсутствии иных исследований совместимости пеметрексед не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 (см. раздел 4.3).

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.

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.

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. Редко наблюдаются такие явления, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

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, алоpecia, 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 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/>

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

Рекомендовано симптоматическое лечение, включая немедленное применение кальция фолината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит

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

Абсорбция и распределение

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

Биотрансформация

Пеметрексед ограниченно подвергается метаболизму в печени.

Элиминация

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

Хлористоводородной кислоты раствор 1 М

и/или натрия гидрохлорида раствор 1 М

6.2. Несовместимость

Пеметрексед несовместим с растворами, содержащими кальций, в том числе с раствором Рингера лактата и раствором Рингера. Данный лекарственный препарат не следует

смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе

6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Раствор для введения необходимо использовать немедленно или в течение 24 часов при условии хранения при температуре 2–8 °С, так как раствор пеметрекседа не содержит антибактериальных консервантов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 100 мг, 500 мг пеметрекседа в стеклянные флаконы вместимостью 10 мл или 50 мл из бесцветного стекла 1 гидролитического класса I типа. Флаконы герметично укупоривают резиновыми пробками для инъекционных растворов, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 50 или 100 флаконов с препаратом и равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку из картона с перегородками для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

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

Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий

1. В качестве растворителя используют только 0,9% раствор натрия хлорида.

2. Для препарата дозировкой 100 мг: для получения раствора для инфузий содержимое флакона растворяют в 4,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций (без консервантов) до концентрации 25 мг/мл.

Для препарата дозировкой 500 мг: для получения раствора для инфузий содержимое флакона растворяют в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций (без консервантов) до концентрации 25 мг/мл.

Каждый флакон аккуратно взбалтывают путем вращения до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным; допустим цвет раствора от бесцветного до желтого или зеленовато-желтого цвета. Неблагоприятного воздействия на качество препарата при этом не оказывается. pH восстановленного раствора составляет от 6,6 до 7,8. **Требуется дальнейшее разведение.**

3. Соответствующий объем полученного раствора пеметрекседа разводят до 100 мл 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций (без консервантов).

4. Растворы пеметрекседа, приготовленные согласно инструкциям выше, совместимы с системами для инфузий из поливинилхлорида и полиолефина.

5. Перед введением раствор препарата необходимо визуально проверить на наличие механических включений и изменение цвета. Если наблюдаются механические включения, раствор не вводят.

6. Раствор предназначен только для однократного применения. Неиспользованный раствор препарата подлежит уничтожению.

Меры предосторожности при приготовлении и введении

Как и при обращении с другими потенциально токсичными противоопухолевыми препаратами, следует проявлять осторожность при обращении и приготовлении раствора для инфузии 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-раздражающего 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н.

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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