

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пеметрексед.

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

Каждый флакон содержит 100 мг пеметрекседа (в виде пеметрекседа динатрия).

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

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

Каждый флакон содержит 500 мг пеметрекседа (в виде пеметрекседа динатрия).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизированный порошок белого или почти белого цвета.

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

Пеметрексед-АМЕДАРТ показан к применению у взрослых:

- Немелкоклеточный рак легкого.

Пеметрексед-АМЕДАРТ в комбинации с цисплатином показан для первой линии терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, кроме преимущественно плоскоклеточной гистологической формы.

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

Режим дозирования

Пеметрексед-АМЕДАРТ в комбинации с цисплатином

Рекомендованная доза препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ 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 препаратом Пеметрексед-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ в качестве монотерапии

Для пациентов с немелкоклеточным раком легкого после химиотерапии рекомендованная доза препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ

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 препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ. Глюкокортикостероид должен быть эквивалентен 4 мг дексаметазона, принимаемого перорально 2 раза в день (см. раздел 4.4).

Для снижения токсичности препарата пациенты, получающие терапию препаратом Пеметрексед-АМЕДАРТ, 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 препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ. Прием должен продолжаться на протяжении всего курса терапии препаратом Пеметрексед-АМЕДАРТ, а также в течение 21 дня после последнего введения препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ. В 7-дневный период перед первым введением препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ 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 препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ.

Наблюдение

Перед каждым введением препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ 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 препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ 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 $\leq 1,5$ раза от верхней границы нормы (ВГН). Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) должен быть ≤ 3 раза от ВГН. Уровень ЩФ, АСТ и АЛТ в ≤ 5 раз от ВГН допустим при наличии метастазов в печени.

Рекомендации по коррекции режима введения препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ

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 препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ в монотерапии или в комбинации с цисплатином.

Таблица 1. Режим дозирования препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина	
Гематологическая токсичность	Коррекция дозы (мг/м ²)

Минимальное абсолютное число нейтрофилов $< 500/\text{мм}^3$ и минимальное число тромбоцитов $\geq 50000/\text{мм}^3$	75 % от предыдущей дозы (Пеметрексед-АМЕДАРТ и цисплатин)
Минимальное число тромбоцитов $< 50000/\text{мм}^3$, независимо от минимального абсолютного числа нейтрофилов	75 % от предыдущей дозы (Пеметрексед-АМЕДАРТ и цисплатин)
Минимальное число тромбоцитов $< 50000/\text{мм}^3$ с кровотечением ^а , независимо от минимального абсолютного числа нейтрофилов	50 % от предыдущей дозы (Пеметрексед-АМЕДАРТ и цисплатин)

^а Эти критерии соответствуют определению кровотечения ≥ 2 степени в соответствии с Общими критериями точности 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 препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина		
Негематологическая токсичность^{а,б}	Коррекция дозы препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ ($\text{мг}/\text{м}^2$)	Коррекция дозы цисплатина ($\text{мг}/\text{м}^2$)
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 препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ и цисплатина представлена в Таблице 3. При нейротоксичности 3 или 4 степени лечение необходимо прекратить.

Таблица 3. Режим дозирования препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина		
Степень нейротоксичности^а	Коррекция дозы препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ ($\text{мг}/\text{м}^2$)	Коррекция дозы цисплатина ($\text{мг}/\text{м}^2$)

0-1	100 % от предыдущей дозы	100 % от предыдущей дозы
2	100 % от предыдущей дозы	50 % от предыдущей дозы

^a Согласно критериям NCI CTC

Терапию препаратом Пеметрексед-АМЕДАРТ 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 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 нарушениями функции почек

Пеметрексед-АМЕДАРТ 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 препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ не рекомендуется в связи с недостаточностью данных по применению препарата у такой категории пациентов (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушениями функции печени

Не было установлено взаимосвязи между показателями АСТ, АЛТ или общего билирубина и фармакокинетикой препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ. 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 aminotransфераз 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-АМЕДАРТ у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно.

Препарат Пеметрексед-АМЕДАРТ вводится в виде внутривенной инфузии в течение не менее 10 минут в первый день каждого 21-дневного цикла.

Инструкция по приготовлению раствора и введению препарата представлена в разделе 6.6.

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

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

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 препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ необходимо проводить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. Пеметрексед-АМЕДАРТ не следует применять до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не достигнет ≥ 1500 клеток/мм³, а число тромбоцитов – ≥ 100000 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 мышечная 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 препаратом Пеметрексед-АМЕДАРТ, 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 препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ у пациентов с

клиренсом креатинина < 45 мл/мин не рекомендуется (см. раздел 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 препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ, в день применения и в течение двух дней после применения препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ (см. раздел 4.5).

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени, которым показана терапия препаратом Пеметрексед-АМЕДАРТ, применение НПВП с длительным периодом полувыведения должно быть прекращено как минимум за пять дней до введения препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ, в день введения и в течение как минимум двух дней после введения препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ (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 нежелательные явления, 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 препаратом Пеметрексед-АМЕДАРТ 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 препаратом Пеметрексед-АМЕДАРТ (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.

Содержание натрия

Пеметрексед-АМЕДАРТ, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 флаконе, то есть практически «не содержит натрия».

Пеметрексед-АМЕДАРТ, 500 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, содержит 2,4 ммоль натрия (54 мг) в 1 флаконе. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления 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 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 (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 (ЖКТ).

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 инактивированные 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 препаратом Пеметрексед-АМЕДАРТ. 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-АМЕДАРТ не следует применять во время беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли пеметрексед в грудное молоко, так что нельзя исключить нежелательных реакций у грудного ребенка.

Во время лечения препаратом Пеметрексед-АМЕДАРТ следует прекратить грудное вскармливание.

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

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

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 часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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:

<i>Инфекции и инвазии</i>	
Очень часто	инфекции ¹ , фарингит
Часто	сепсис ²
Очень редко	дермогиподермит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	нейтропения, лейкопения, снижение уровня гемоглобина
Часто	фебрильная нейтропения, тромбоцитопения
Нечасто	панцитопения
Редко	аутоиммунная гемолитическая анемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Часто	гиперчувствительность
Редко	анафилактический шок
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Часто	дегидратация
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	нарушение вкуса, периферическая моторная нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение
Нечасто	острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт, внутричерепное кровоизлияние
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто	конъюнктивит, сухость глаз, повышенное слезотечение, сухой кератоконъюнктивит, отек век, заболевания поверхностных тканей глаза
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	сердечная недостаточность, аритмия
Нечасто	стенокардия, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, наджелудочковая аритмия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Нечасто	периферическая ишемия ³

<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	легочная эмболия, интерстициальная пневмония ^{2,4} .
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	стоматит, анорексия, рвота, диарея, тошнота
Часто	диспепсия, запор, боль в животе
Нечасто	ректальные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, перфорация кишечника, эзофагит, колит ⁵
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	повышенный уровень АЛТ, повышенный уровень АСТ
Редко	гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто	сыпь, шелушение
Часто	гиперпигментация, зуд, мультиформная эритема, алопеция, крапивница
Редко	эритема
Очень редко	синдром Стивенса-Джонсона ² , токсический эпидермальный некролиз ² , пемфигоид, буллезный дерматит, приобретенный буллезный эпидермолиз, эритематозный отек ⁶ , псевдоцеллюлит, дерматит, экзема, пруриго.
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Очень часто	снижение клиренса креатинина, увеличение уровня креатинина ⁵
Часто	почечная недостаточность, снижение скорости клубочковой фильтрации
Частота неизвестна	нефрогенный несахарный диабет, некроз почечных канальцев
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	утомляемость
Часто	пирексия, боль, отек, боль в груди, воспаление слизистой оболочки
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Часто	повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	
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»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

В случае подозрения на передозировку препарата следует регулярно контролировать общий анализ крови.

Лечение: симптоматическое, включая немедленное применение кальция фолината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01BA04.

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

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

Одновременное введение цисплатина не оказывает влияние на фармакокинетические свойства пеметрекседа. Применение фолиевой кислоты перорально и витамина B₁₂ внутримышечно не влияло на фармакокинетику пеметрекседа.

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 увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетика пеметрекседа остается неизменной в течение нескольких циклов терапии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Хлористоводородная кислота (для коррекции pH)

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Пеметрексед несовместим с растворами, содержащими кальций, в том числе с раствором Рингера лактата и раствором Рингера. В отсутствии иных исследований совместимости. Пеметрексед-АМЕДАРТ не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме указанных 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 5 ± 3 °C. Разбавитель (0,9 % раствора натрия хлорида).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °C.

Условия хранения после приготовления раствора см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мг или 500 мг во флакон из бесцветного стекла вместимостью 13,5 мл для дозировки 100 мг и 62 мл для дозировки 500 мг (Тип I), укупороенные резиновыми пробками из хлорбутилового каучука и обжатые алюминиевыми колпачками с пластмассовой предохранительной крышкой или без нее.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

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 препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ. Рекомендуется использовать перчатки. Если раствор препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ попал на кожу, следует немедленно и тщательно промыть кожу водой с мылом. Если раствор препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ попал на слизистую оболочку, следует тщательно промыть ее водой. Пеметрексед-АМЕДАРТ не оказывает кожно-нарывного действия. При повреждении сосуда не существует специального антидота. Зафиксировано незначительное число случаев повреждения сосуда при введении препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ, которые не оценивались исследователем как серьезные. При повреждении сосуда необходимо следовать локальным стандартам лечения.

Правила приготовления 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 (без консервантов) до концентрации 25 мг/мл (приблизительно). Каждый флакон аккуратно взбалтывают до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным; допустим цвет раствора от бесцветного до желтоватого или зеленовато-желтоватого цвета. pH восстановленного раствора составляет от 6,6 до 7,8. Требуется дополнительное разведение.

Для препарата дозировкой 500 мг: для получения раствора для инфузий, содержимое флакона растворяют в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (без консервантов) до концентрации 25 мг/мл (приблизительно). Каждый флакон аккуратно взбалтывают до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным; допустим цвет раствора от бесцветного до желтоватого или зеленовато-желтоватого цвета. pH восстановленного раствора составляет от 6,6 до 7,8.

Требуется дополнительное разведение.

3. Соответствующий объем полученного раствора препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ нужно дополнительно развести до 100 мл 0,9 % раствором натрия хлорида.
4. Перед введением раствор препарата необходимо визуально проверить на наличие механических включений и изменение цвета. Если наблюдаются механические включения, раствор не вводят.
5. Раствор для введения необходимо использовать немедленно, так как раствор препарата Пеметрексед-АМЕДАРТ не содержит антибактериальных консервантов. Раствор предназначен только для однократного применения. Неиспользованный раствор препарата подлежит уничтожению.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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