

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

и особенности
использования
отдельных препаратов



Учебное пособие

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России
Отдел учебно-методической работы

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра онкологии

Ткаченко Е. В., Ключе В. А., Алексеева Ю. В., Бриш Н. А., Кондратьев С. В.,
Донских Р. В., Рогачев М. В., Семиглазов В. В., Семиглазова Т. Ю.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ и особенности использования отдельных препаратов

Учебно-методическое пособие
для обучающихся в системе высшего и дополнительного
профессионального образования
Часть 2

Санкт-Петербург
«Премиум Пресс»
2024

УДК 616-006.6:615.277.3(07)

ББК 55.6я7

Рецензент: профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач Российской Федерации Урманчеева Аделя Федоровна, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Ткаченко Е. В., Ключе В. А., Алексеева Ю. В., Бриш Н. А., Кондратьев С. В., Донских Р. В., Рогачев М. В., Семиглазов В. В., Семиглазова Т. Ю.

Таргетная терапия в онкологии и особенности использования отдельных препаратов. Учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Часть 2 — СПб.: «Премиум Пресс», 2024. — 206 с., ил.

Сегодня системное лечение злокачественных новообразований, а в частности таргетная терапия, является одним из наиболее динамично развивающихся разделов современной онкологии. Ежегодно в практику входят все новые противоопухолевые препараты и апробируются новые терапевтические режимы. Адекватное использование современной противоопухолевой терапии требует постоянного обновления информации об используемых препаратах и методиках их применения.

Учебно-методическое пособие используется на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся по теме «Правила проведения химиотерапии солидных опухолей и особенности введения отдельных препаратов». В нем освещаются основные правила проведения лекарственного лечения и особенности использования отдельных препаратов, а также наиболее частые ошибки, связанные с их применением.

Учебно-методическое пособие предназначено для обучающихся в системе высшего образования (аспиранты, ординаторы, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации).

УДК 616-006.6:615.277.3(07)

ББК 55.6я7

УТВЕРЖДЕНО

В КАЧЕСТВЕ УЧЕБНОГО ПОСОБИЯ

УЧЕНЫМ СОВЕТОМ ФГБУ «НМИЦ онкологии

ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

ПРОТОКОЛ № 3 ОТ «3» АПРЕЛЯ 2018

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| ВВЕДЕНИЕ. ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ | 6 |
| МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К ФАКТОРАМ РОСТА И ИХ РЕЦЕПТОРАМ | 10 |
| Трастузумаб | 10 |
| Трастузумаб для подкожного введения | 17 |
| Трастузумаб эмтанзин | 20 |
| Пертузумаб | 25 |
| Цетуксимаб | 28 |
| Панитумумаб | 31 |
| Бевацизумаб | 34 |
| Афлиберцепт | 38 |
| МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К НЕРЕЦЕПТОРНЫМ АНТИГЕНАМ (НАПРАВЛЕННЫЕ НА ФЕНОТИП) | 43 |
| Ритуксимаб | 43 |
| Алемтузумаб | 47 |
| Офатумумаб | 50 |
| Ибритумомаб | 54 |
| Ипилимумаб | 59 |
| Деносумаб | 64 |
| Даратумумаб | 66 |
| МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА – ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА | 70 |
| Атезолизумаб | 70 |
| Ниволумаб | 76 |
| Пембролизумаб | 81 |
| МАЛЫЕ МОЛЕКУЛЫ ИНГИБИТОРЫ КИНАЗ (ИНГИБИТОРЫ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА) | 84 |
| Эрлотиниб | 84 |
| Гефитиниб | 89 |
| Афатиниб | 92 |
| Лапатиниб | 96 |
| Кризотиниб | 101 |
| Иматиниб | 106 |
| Дазатиниб | 112 |
| Нилотиниб | 114 |
| Сорафениб | 118 |
| Сунитиниб | 121 |
| Пазопаниб | 123 |
| Акситиниб | 129 |
| Вандетаниб | 134 |
| Регорафениб | 140 |
| Темсиролимус | 146 |
| Дабрафениб | 152 |
| Вемурафениб | 157 |
| Эверолимус | 164 |
| Висмодегиб | 170 |
| ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАСОМ | 174 |
| Бортезомиб | 174 |
| Карфилзомиб | 180 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 187 |
| СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ | 188 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 189 |

ВВЕДЕНИЕ. ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Принципиальное отличие таргетных от классических противоопухолевых препаратов цитотоксического действия (алкилирующие агенты, антиметаболиты, антибиотики, микротрубочковые ингибиторы и др.) состоит в том, что первые действуют направленно на молекулы, участвующие в процессе канцерогенеза, а вторые, также обладающие специфической направленностью, имеют своей точкой приложения такие общебиологические процессы, как синтез ДНК и митоз, и действуют на активно делящиеся нормальные и опухолевые клетки.

Объединяемые общим принципом молекулярно-нацеленного действия, таргетные препараты по своей природе относятся к различным соединениям: это моноклональные антитела (МКА) к факторам роста и их рецепторам, нерецепторные антитела и их конъюгаты, малые синтетические молекулы – ингибиторы протеинкиназ.

По принципу действия таргетные препараты могут быть разделены на две основные группы: 1) нацеленные на пути передачи сигнала в опухолевой клетке; 2) нацеленные на уникальный фенотип опухолевой клетки. Последняя группа включает используемые в онкогематологии МКА, распознающие и блокирующие специфические нерецепторные антигены на поверхности опухолевых клеток и оказывающие цитотоксическое действие на эти клетки. К таким препаратам относятся гуманизированное мышиное антитело к поверхностному антигену CD20 В-клеток – **ритуксимаб** (Мабтера), с успехом используемое при В-клеточных НХЛ и хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), а также **алемтузумаб** – гуманизированное мышиное МКА против гликопротеида CD52 на поверхности В и Т-клеток, естественных киллеров (NK), моноцитов и макрофагов, также используемое при В-клеточном ХЛЛ. На базе этих МКА созданы конъюгаты с токсинами – **гемтузумаб озогамицин** (Милотарг), а также радиоиммуноконъюгаты – **ибтирумумаб тиуксетан** (Зевалин) и I^{131} **тозитумумаб** (Бексар). Существует представление, что механизм цитотоксического влияния этих препаратов включает активизацию иммунной системы.

Основной принцип действия таргетных препаратов, блокирующих передачу сигнала, базируется на том, что в норме лиганды (молекулы гормонов, цитокинов, факторов роста и др.) взаимодействуют с рецепторами клетки, а те передают сигнал через сеть молекул, преимущественно белковых киназ, к ядру, что определяет способность клетки к пролиферации, дифференцировке, апоптозу, адгезии, ангиогенезу. В процессе канцерогенеза эта система дисрегулируется и клетка подвергается злокачественной трансформации.

На принципе блокирования передачи митогенных и антиапоптотических сигналов основано действие препаратов, имеющих своей мишенью рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR). Семейство трансмембранных EGFR состоит из четырех членов: EGFR1 (HER1, ErbB1), EGFR2 (HER2, ErbB2), EGFR3 (HER3, ErbB3), EGFR4 (HER4, ErbB4). Рецепторы представляют собой гликопротеиды, состоящие из трех доменов: экстрацеллюлярного, обладающего способностью связываться с лигандом, трансмембранного и интрацеллюлярного, обладающего тирозинкиназной активностью (рис.1).

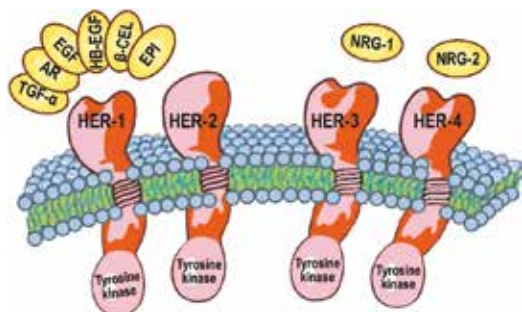


Рис. 1.

При связывании лиганда, например, EGF с экстрацеллюлярным доменом рецептора, происходит димеризация, т.е. объединение двух связанных с лигандом рецепторов в единый функциональный комплекс с последующим аутофосфорилированием тирозинкиназы внутриклеточного домена рецептора, что обеспечивает передачу сигнала внутрь клетки и затем внутриклеточную передачу его к ядру.

Стратегия таргетной терапии может включать:

- 1) блокаду циркулирующих лигандов,
- 2) блокаду связывания лигандов с экстрацеллюлярным доменом рецептора,
- 3) ингибцию тирозинкиназ внутриклеточного домена рецептора, что ведет к блокаде фосфорилирования, нарушая передачу сигнала от рецептора к молекулам, осуществляющим внутриклеточную передачу сигнала.

Примером блокады путем нейтрализации лиганда до его возможного связывания с рецептором служит применение **бевацизумаба** — МКА к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), циркулирующему в крови; примером блокады путем конкурентного связывания с экстрацеллюлярным доменом рецептора — использование МКА к EGFR1 **цетуксимаба** и **панитумумаба**.

Трастузумаб — МКА к рецептору HER2, лиганд которого неизвестен, блокирует этот рецептор, связываясь с его экстрацеллюлярным доменом.

Другое моноклональное антитело к HER2 — **пертузумаб** — действует на другой эпитоп HER2, препятствуя его димеризации с HER1, HER3, HER4.

Блокаду активности внутриклеточного домена EGFR1 осуществляют малые молекулы — ингибиторы тирозинкиназ **эрлотиниб** и **гефитиниб**.

Двойной ингибитор тирозинкиназ **лапатиниб** блокирует активность внутриклеточного домена рецепторов EGFR1 и HER2 (EGFR2).

Внутриклеточную блокаду передачи сигнала осуществляют мультитаргетные ингибиторы киназ — **иматиниб**, **дазатиниб**, **сунитиниб**, **сорафениб**, причем два последних препарата ингибируют рецепторы VEGF и тромбоцитарного фактора роста (PDGF), оказывая антиангиогенное действие, благодаря чему их обычно относят к антиангиогенным препаратам.

Ингибиторы белка mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), внутриклеточной серин-треониновой киназы, регулирующей пролиферацию клеток и ангиогенез, **темсиполимус** и **зверололимус** оказывают противоопухолевое действие при раке почки.

В процессе развития опухоли важнейшую роль играет неоангиогенез, определяющий возможность роста и метастазирования опухоли и, соответственно, служащий перспективной мишенью таргетной терапии. Наиболее практически ценным препаратом из группы ингибиторов ангиогенеза оказался **бевацизумаб** — рекомбинантное гуманизированное МКА к VEGF. Блокада VEGF с помощью бевацизумаба ведет к ингибции неоангиогенеза и оказывает противоопухолевый эффект при глиобластомах и при раке почки, а также усиливает противоопухолевое действие цитотоксинов при КРП и НМРЛ.

К таргетным препаратам относятся также препараты, влияющие на деградацию белков, в частности действующие на протеасомы. При миеломной болезни с успехом используется **бортезомиб** (Велкейд), ингибирующий функцию протеасомы 26S, которая отвечает за внутриклеточную деградацию белка; при резистентности к бортезомибу используют другой ингибитор протеасомы — **карфилзомиб** (Кипролис). Особую группу составляют таргетные препараты, нацеленные на стимуляцию противоопухолевого действия иммунной системы. Примером таких препаратов является **ипилимумаб** (Ервой) МКА к антигену Т-лимфоцитов — CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4), обладающий противоопухолевой активностью при меланоме кожи.

На сегодняшний день разрешение на практическое применение получили 50 препаратов, используемых как в онкогематологии, так и при лечении солидных опухолей. В России к марту 2014 года было зарегистрировано 29 таргетных препаратов, еще 3 препарата находятся в фазе регистрации.

Международные непатентованные названия таргетных препаратов строятся по следующему принципу.

Моноклональные антитела имеют окончание –маб (например, трастузумаб) и дополнительный суффикс, указывающий на их происхождение:

- для химерных человеческих-мышиних МКА применяется окончание –ксимаб (-ximab) (например, цетуксимаб);
- для гуманизованных мышиних МКА – зумаб (-zumab) (например, пертузумаб);
- для полностью гуманизованных МКА – мумаб (-mumab) (например, панитумумаб).

Малые молекулы ингибиторы киназ имеют окончание –иб (-ib) (например, иматиниб) и суффикс для ингибиторов тирозинкиназ –тин (-tin), для ингибиторов протеасом –зом (-zom) (например, бортезомиб).

Таблица 1. Таргетные препараты, получившие клиническое применение

| Препарат | Мишень | Противоопухолевое действие (спектр) |
|---|-----------------------------|---|
| Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам | | |
| Трастузумаб (Герцептин, Герти-кад) | Her2/neu (EGFR2) | PMЖ Her2/neu+, рак желудка Her2/neu+ |
| Трастузумаб эмтанзин (Кадсила) | Her2/neu , тубулин DM1 | Метастатический PMЖ Her2/neu+ |
| Пертузумаб (Перьета) | Her2/neu (EGFR2) | PMЖ Her2/neu |
| Цетуксимаб (Эрбитукс) | EGFR1 | KPP, ПР головы и шеи |
| Панитумумаб (Вектибикс) | EGFR | KPP |
| Бевацизумаб (Авастин, Авегра) | VEGF | Глиобластома, мKPP, HMPЛ, рак почки |
| Афлиберцепт (Залтрап) | VEGF (VEGF-A, VEGF-B, PIGF) | мKPP |
| Моноклональные антитела к нерцепторным антигенам (направленные на фенотип) | | |
| Ритуксимаб (Мабтера, Ацеллбия, Реддитукс) | CD20 | В-клеточная НХЛ, ХЛЛ |
| Даратумумаб (Дарзалекс) | CD38 | Множественная миелома |
| Алемтузумаб (Кэмпас) | CD52 В и Т клеток | В-клеточный ХЛЛ Т-клеточный пролимфоцитарный ЛЛ |
| Офатумумаб (Арзерра) | CD20 В клеток | ХЛЛ, CD20 В-клеточный НХЛ |
| Ибритумомаб (Зевалин) | CD 20 | В-клеточный НХЛ |
| Ипилимумаб (Ервой) | CTLA-4 | Меланома |
| Деносумаб (Эксджива) | RANK-L | Гигантоклеточная костная опухоль |
| Моноклональные антитела – ингибиторы контрольных точек иммунного ответа | | |
| Атезолизумаб (Тецентрик) | PD-L1/PD-1 | Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак; местнораспространенный или метастатический HMPЛ |

| | | |
|--|--|---|
| Ниволумаб (Опдиво) | PD-1 и его лигандами (PD-L1 и PD-L2) | Неоперабельная или метастатическая меланома; местнораспространенный или метастатический НМРЛ; распространенный почечноклеточный рак |
| Пембролизумаб (Китруда) | PD-1 и его лигандами (PD-L1 и PD-L2) | Меланома, НМРЛ |
| Малые молекулы ингибиторы киназ (ингибиторы передачи сигнала) | | |
| Эрлотиниб (Тарцева, Тарлениб) | TK EGFR1 | НМРЛ с мутацией EGFR, рак поджелудочной железы |
| Гефитиниб (Иресса) | TK EGFR1 | НМРЛ с мутацией EGFR |
| Афатиниб (Гиотриф) | EGFR1 | НМРЛ с мутацией EGFR |
| Лапатиниб (Тайверб) | HER2/neu (EGFR2), EGFR1 | PMЖ HER2/neu+ |
| Кризотиниб (Ксалкори) | RTKsALK, c-MET, RON | НМРЛ с дислокацией ALK |
| Иматиниб (Гливек, Глемихиб, Иглиб, Албитиниб, Гистамель, Иматиб, Неопакс, Имаглив, Филахромин) | BCR-ABL, PDGFR, c-kit | ХМЛ Ph+, GIST |
| Дазатиниб (Спрайсел) | BCR-ABL, PDGFR | ХМЛ Ph+ |
| Нилотиниб (Тасигна) | BCR-ABL | ХМЛ Ph+ |
| Сорафениб (Нексавар) | RAF/MEK/ERR, VEGFR2, PDGFR | Рак почки, гепатоцеллюлярный рак |
| Сунитиниб (Сутент) | VEGFR, PDGFR, c-kit | GIST, НЭО поджелудочной железы, рак почки |
| Пазопаниб (Вотриент) | VEGFR, PDGFR | Рак почки, саркомы мягких тканей |
| Акситиниб (Инлита) | VEGFR1, VEGFR2, VEGFR | Почечноклеточный рак |
| Вандетаниб (Капрелса) | EGFR, VEGF, RET | Медуллярный рак щитовидной железы |
| Регорафениб (Стиварга) | VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR-альфа, бета; TIE2, c-kit, RET, RAF, BRAT, FGFR1,2; DDR2, TrLA, Eph2A, SAPK2, PTR2, ABL | KPP, GIST |
| Темсиролимус (Торизел) | mTOR | Рак почки |
| Дабрафениб (Тафинлар) | BRAF | Меланома с мутацией BRAF V600E |
| Вемурафениб (Зелбораф) | BRAF V600E | Меланома с мутацией BRAF V600E |
| Эверолимус (Афинитор) | mTOR | Гигантоклеточная астроцитома, рак почки, PMЖ, PNET (НЭО поджелудочной железы) |
| Висмодегиб (Эриведж) | Белок сигнального пути Hedgehog | Базальноклеточный рак |
| Ингибиторы протеасом | | |
| Бортезомиб (Велкейд, Майборте, Верозомиб, Бортезол, Милатиб, Бартизар, Борамилан) | Протеасома 26S | Множественная миелома, лимфомы |
| Карфилзомиб (Кипролис) | Протеасома 26S | Множественная миелома, лимфомы |

1 | МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К ФАКТОРАМ РОСТА И ИХ РЕЦЕПТОРАМ

ТРАСТУЗУМАБ

Торговые наименования: Герцептин, Гертикад

Трастузумаб представляет собой рекомбинантные ДНК-производные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Эти антитела представляют собой IgG1, состоящие из человеческих регионов (константные участки тяжелых цепей) и определяющих комплементарность мышиных участков антитела p185 HER2 к HER2.

Прото-онкоген HER2 или c-erbB2 кодирует трансмембранный рецептороподобный белок с молекулярной массой 185 кДа, который структурно подобен другим членам семейства рецепторов эпидермального ростового фактора. Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы (ПМЖ) у 25–30% больных и в ткани распространенного рака желудка у 6,8–42,6% больных. Амплификация гена HER2 приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на мембране клеток опухоли, что, в свою очередь, вызывает постоянную активацию рецептора HER2.

Исследования показывают, что больные раком молочной железы, у которых отмечена амплификация или гиперэкспрессия HER2 в ткани опухоли, обладают меньшей выживаемостью без признаков заболевания по сравнению с больными без амплификации или гиперэкспрессии HER2 в ткани опухоли.

Трастузумаб блокирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER2 *in vivo* и *in vitro*.

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

Один флакон с лиофилизатом для приготовления раствора для инфузий содержит:

активное вещество: трастузумаб — 150 мг или 440 мг;

вспомогательные вещества: L-гистидина гидрохлорид; L-гистидин; α,α-трегалоза (дигидрат); полисорбат 20.

Описание

Лиофилизат от белого до светло-желтого цвета.

Бактериостатическая вода для инъекций (растворитель для трастузумаба) — прозрачная бесцветная или со слабым желтоватым оттенком жидкость.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Тестирование на опухолевую экспрессию HER2 до начала лечения трастузумабом является обязательным.

Чтобы не допустить ошибочного введения трастузумаба в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» или трастузумаба эмтанзина вместо трастузумаба, **перед приготовлением раствора для инфузии и его введением пациенту необходимо проверить этикетку на флаконе.**

Трастузумаб в лекарственной форме «лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий» вводят **только внутривенно капельно!**

Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

ВНИМАНИЕ!

Трастузумаб не совместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.

Трастузумаб нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Трастузумаб совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена.

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Инструкция по приготовлению концентрата

Содержимое флакона с трастузумабом растворяют в 20 мл поставляемой вместе с препаратом бактериостатической воде для инъекций, содержащей 1,1 % бензилового спирта в качестве антимикробного консерванта. В результате получается концентрат раствора, пригодный для многократного использования, содержащий 21 мг трастузумаба в 1 мл и имеющий pH 6,0.

Содержимое флакона 150 мг трастузумаба растворяют в 7,2 мл стерильной воды для инъекций.

Во время растворения следует аккуратно обращаться с препаратом. При растворении следует избегать избыточного пенообразования, последнее может затруднить набор нужной дозы препарата из флакона.

1. Стерильным шприцем медленно ввести 20 мл бактериостатической воды для инъекций во флакон с 440 мг трастузумаба, **направляя струю жидкости прямо на лиофилизат.**
2. Для растворения аккуратно покачать флакон вращательными движениями.

Не встряхивать!

При растворении препарата нередко образуется небольшое количество пены. Избыточное пенообразование может затруднить набор нужной дозы препарата из флакона. Во избежание этого необходимо дать раствору постоять около 5 мин. Восстановленный раствор — прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Концентрат раствора трастузумаба 440 мг, приготовленный на бактериостатической воде для инъекций, стабилен в течение 28 дней при температуре + 2 до + 8 °С. Приготовленный концентрат содержит консервант и поэтому может быть использован многократно. Через 28 дней неиспользованный остаток концентрата следует уничтожить.

Нельзя замораживать!

В качестве растворителя трастузумаба 440 мг допускается использование стерильной воды для инъекций (без консерванта). В этом случае концентрат желательно использовать сразу после приготовления. Применения других растворителей следует избегать. В случае использования в качестве растворителя стерильной воды для инъекций, концентрат физически и химически стабилен только в течение 24 часов при температуре от + 2 до + 8 °С и должен быть уничтожен по истечении этого времени. **Не замораживать!**

Концентрат трастузумаба в дозировке 150 мг может храниться не более 24 ч при температуре + 2 до + 8 °С (не замораживать), при этом **ответственность за обеспечение стерильности раствора возлагается на специалиста, готовившего концентрат.**

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии

Определить объем раствора:

— необходимый для введения нагрузочной дозы трастузумаба, равной 4 мг/кг массы тела, или поддерживающей дозы, равной 2 мг/кг, определяется по следующей формуле:

$$\text{Объем (мл)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times \text{доза (4 мг/кг нагрузочная или 2 мг/кг поддерживающая)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрация приготовленного раствора)}}$$

— необходимый для введения нагрузочной дозы трастузумаба, равной 8 мг/кг массы тела, или поддерживающей дозы, равной 6 мг/кг каждые 3 недели, определяется по следующей формуле:

$$\text{Объем (мл)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг нагрузочная или 6 мг/кг поддерживающая)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрация приготовленного раствора)}}$$

Из флакона с приготовленным концентратом следует набрать соответствующий объем и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Затем инфузионный пакет следует осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. **Перед введением раствор следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий следует вводить тотчас после его приготовления.**

В исключительных случаях приготовленный раствор для инфузии может храниться не более 24 ч при температуре 2–8 °С, если растворение концентрата и приготовление раствора для инфузии происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

Во время каждого введения трастузумаба необходимо тщательно наблюдать за пациентом на предмет озноба, лихорадки и других инфузионных реакций (в течение 6 ч после начала первой инфузии и в течение 2 ч после последующих инфузий). Должен быть доступен набор для оказания экстренной помощи, а инфузию должен проводить медицинский специалист, имеющий опыт в лечении анафилаксии.

В случае появления инфузионных реакций инфузию прерывают. После исчезновения симптомов инфузионных реакций легкой и умеренной степени тяжести согласно NCI-CTC (общие критерии токсичности Национального института рака, США) возможно возобновление инфузии. В случае развития тяжелых жизнеугрожающих инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии трастузумабом.

Инструкции по утилизации неиспользованного перпарата или с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами.

Иглы и шприцы нельзя использовать повторно. Использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость). Утилизацию трастузумаба и расходных материалов следует проводить в соответствии с местными требованиями.

Комбинированная терапия с ингибиторами ароматазы

Нагрузочная доза: 4 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной капельной инфузии.

Поддерживающая доза: 2 мг/кг массы тела один раз в неделю. Если предшествующая доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии, до прогрессирования заболевания.

Ранние стадии РМЖ, введение через 3 недели

Нагрузочная доза: 8 мг/кг, через 3 недели ввести препарат в дозе 6 мг/кг, далее — в поддерживающей дозе 6 мг/кг каждые 3 недели, в виде 90-минутной внутривенной капельной инфузии.

Если пропуск в плановом введении трастузумаба составил 7 дней или менее, следует как можно быстрее ввести препарат в дозе 6 мг/кг (не ожидая следующего планового введения), и далее вводить его 1 раз в 3 нед в соответствии с установленным графиком.

Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо снова ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.

Применение трастузумаба изучено в комбинации с химиотерапией.

Последовательность введения препаратов при комбинированной терапии:

при ранних стадиях рака молочной железы: если паклитаксел или доцетаксел и трастузумаб должны вводиться в один день, то паклитаксел или доцетаксел вводится первым; если доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб должны вводиться в один день, то первым вводился доцетаксел, за которым карбоплатин, далее трастузумаб;

при метастатическом раке молочной железы: паклитаксел и доцетаксел вводятся на следующий день после введения трастузумаба или сразу же после последующего введения трастузумаба, если при предшествовавшем введении трастузумаб переносился хорошо.

Длительность инфузии

Лечение трастузумабом должно проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт применения цитотоксической химиотерапии, а препарат должен вводиться медицинским персоналом.

Вводить трастузумаб внутривенно капельно, в дозе 4 мг/кг в течение 90 мин, далее — в поддерживающей дозе 2 мг/кг в течение 30 мин (при плохой переносимости более длительно) 1 раз в неделю.

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Специальные исследования лекарственных взаимодействий препарата трастузумаб не проводились.

В клинических исследованиях никаких клинически значимых взаимодействий с одновременно применяемыми препаратами (включая доксорубин, паклитаксел, доцетаксел, капецитабин или цисплатин) не отмечалось.

В случаях, когда трастузумаб применялся в комбинации с доцетакселом, карбоплатином или анастрозолом, фармакокинетика вышеназванных препаратов не изменялась.

Концентрации паклитаксела и доксорубина и их основных метаболитов (6-альфа-гидроксипаклитаксел и доксорубинол) не изменяются в присутствии трастузумаба.

Тем не менее, трастузумаб может повысить общую экспозицию одного из метаболитов доксорубина (7-дезоксидоксорубинол). Биологическая активность этого метаболита и клиническое значение повышения его экспозиции неизвестны.

Были зарегистрированы более высокие концентрации капецитабина и более длительный период его полувыведения при комбинации с трастузумабом.

Трастузумаб не совместим с 5% раствором декстрозы из-за возможной агрегации белка.

Трастузумаб нельзя смешивать или растворять вместе с другими лекарственными препаратами.

Признаков несовместимости между раствором препарата трастузумаб и инфузионными пакетами, изготовленными из *поливинилхлорида, полиэтилена* или *полипропилена* не наблюдалось.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

В клинических исследованиях случаев передозировки препарата не наблюдалось. Введение препарата трастузумаб в разовых дозах более 10 мг/кг не изучалось. Препарат в дозах <10 мг/кг переносился хорошо.

Особые указания

HER2-тестирование должно быть проведено в специализированной лаборатории, которая может обеспечить контроль качества процедуры тестирования.

Трастузумаб должен использоваться у пациенток с метастатическим раком молочной железы (РМЖ) или ранними стадиями РМЖ только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом иммуногистохимической реакции (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации *in situ* (FISH или SISH). Следует использовать точные и валидированные методы определения.

Трастузумаб должен использоваться у пациентов с метастатическим раком желудка только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом ИГХ как ИГХ2+ и подтвержденной результатами SISH или FISH, или ИГХ3+.

В настоящее время отсутствуют данные из клинических исследований о пациентах, получавших трастузумаб повторно после применения в адъювантной терапии.

Нечасто при введении препарата трастузумаб возникали серьезные инфузионные нежелательные реакции: одышка, гипотензия, хрипы в легких, гипертензия, бронхоспазм, суправентрикулярная тахикардия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, анафилаксия, респираторный дистресс, крапивница и ангионевротический отек. Большинство из них возникало во время инфузии или в течение 2,5 ч от начала первого введения. При возникновении инфузионной реакции следует остановить введение. Следует тщательно наблюдать за пациентом до устранения всех симптомов. У большинства пациентов наблюдалось устранение симптомов и в дальнейшем они получали инфузии препарата трастузумаб.

Эффективная терапия серьезных реакций заключается в применении ингаляции кислорода, бета-адреностимуляторов, глюкокортикостероидов. Риск развития летальных инфузионных реакций выше у пациентов с одышкой в покое, вызванной метастазами в легких или сопутствующими заболеваниями, поэтому таким больным не следует проводить терапию препаратом трастузумаб.

При применении препарата трастузумаб регистрировались тяжелые явления со стороны легких, которые иногда сопровождались летальным исходом. Кроме того, наблюдались случаи интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, респираторный дистресс, острый отек легких и легочную недостаточность. Факторы риска, ассоциированные с ИБЛ, включают: ранее проводимую или сопутствующую терапию другими антинеопластическими препаратами, которые, как известно, связаны с ИБЛ (таксаны, гемцитабин, винорелбин и лучевая терапия). Данные явления могут возникнуть как во время инфузии (как проявления инфузионных реакций), так и отсрочено. Риск тяжелых реакций

со стороны легких выше у пациентов с метастатическим поражением легких, сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися одышкой в покое. Поэтому такие пациенты не должны получать препарат трастузумаб. Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за развития пневмонита.

Сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по NYHA), отмечавшаяся после терапии препаратом трастузумаб в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, особенно после химиотерапии, содержащей антрациклины (доксорубицин или эпирубицин), может быть средней степени тяжести или тяжелого течения и в ряде случаев может привести к летальному исходу.

Больные, которым планируется назначение препарата, особенно те из них, которые ранее получали препараты антрациклинового ряда и циклофосфамид, должны вначале пройти тщательное кардиологическое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию, эхокардиографию и/или радиоизотопную вентрикулографию или магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Трастузумаб не следует назначать совместно с антрациклинами за исключением хорошо контролируемых клинических исследований, в которых проводится мониторинг функции сердца. У пациентов, которые ранее получали антрациклины, имеется повышенный риск развития кардиотоксичности при терапии препаратом трастузумаб, хотя этот риск ниже, чем при совместном применении.

По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 27 недель после завершения терапии препаратом трастузумаб.

При бессимптомном нарушении функции сердца целесообразно более часто проводить мониторинг состояния (например, каждые 6–8 недель). При наличии продолжающегося снижения ФВЛЖ, даже в отсутствие клинических симптомов, необходимо рассмотреть целесообразность прерывания терапии препаратом трастузумаб при условии, что у конкретного пациента она не дает явного клинического эффекта. При лечении больных с уже имеющейся симптоматической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией или установленной ишемической болезнью сердца, у больных с ранними стадиями РМЖ и ФВЛЖ < 55% следует проявлять особую осторожность.

При снижении ФВЛЖ на 10 пунктов от исходного значения и ниже 50%, терапию препаратом трастузумаб следует прервать и провести повторное исследование ФВЛЖ через 3 недели, если ФВЛЖ не улучшилась, терапию следует отменить, если только польза от его применения для конкретного пациента существенно не превышает риск.

Следует направлять таких пациентов к кардиологу для обследования и наблюдения.

При появлении симптомов сердечной недостаточности в ходе терапии препаратом трастузумаб необходимо назначить стандартную терапию. У больных с клинически значимыми симптомами сердечной недостаточности терапию препаратом трастузумаб необходимо прервать, если только польза от его применения для конкретного пациента существенно не превышает риск.

Безопасность продолжения или возобновления терапии препаратом трастузумаб у пациентов, испытавших явления кардиотоксичности, в проспективных исследованиях не изучалась. Однако, состояние большинства больных, у которых развивалась сердечная недостаточность в базовых исследованиях, улучшалось при проведении стандартной медикаментозной терапии, включающей мочегонные, сердечные гликозиды и/или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Большинство пациенток с кардиальными симптомами, у которых лечение препаратом трастузумаб эффективно, продолжа-

ли терапию препаратом без проявления дополнительных клинически значимых реакций со стороны сердца.

Условия хранения

Хранить при температуре от +2 до +8 °С.

Нельзя замораживать!

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|--|---|
| Трастузумаб | Бактериостатическая вода для инъекций (поставляется вместе с препаратом), стерильная вода для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида. Не встряхивать! | Концентрат раствора трастузумаба, приготовленный на бактериостатической воде для инъекции, стабилен в течение 28 дней при температуре от +2 до +8 °С. В случае использования в качестве растворителя стерильной воды для инъекций (без консерванта) концентрат физически и химически стабилен только в течение 24 часов при температуре от +2 до +8 °С. Не замораживать! |

Расходные материалы для разведения и введения

Мини-Спайк Хемо V



Интрафикс СейфСет



Эксадроп



в комбинированной терапии

Цито-Сет Микс



Цито-Сет Инфузия



ТРАСТУЗУМАБ ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ

Торговое наименование: Герцептин

Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения

Состав

1 флакон содержит:

действующее вещество: трастузумаб — 600 мг;

вспомогательные вещества: рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (rHuPH20) — 10000 ЕД, L-гистидин — 1,95 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат — 18,35 мг, α,α-трегалозы дигидрат — 397,25 мг, L-метионин — 7,45 мг, полисорбат 20 — 2,0 мг, вода для инъекций до 5,0 мл.

Описание

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Тестирование на опухолевую экспрессию HER2 до начала лечения препаратом трастузумаб является обязательным.

Препарат трастузумаб должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом, соблюдая асептические условия. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Перед введением препарата важно проверить его маркировку и убедиться, что лекарственная форма препарата соответствует назначению — для подкожного введения.

Трастузумаб в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» не предназначен для внутривенного введения и должен применяться только подкожно в виде инъекции!

Чтобы не допустить ошибочного введения трастузумаба эмтанзина вместо трастузумаба, **перед введением препарата пациенту необходимо проверить этикетку на флаконе.**

Трастузумаб в лекарственной форме «для подкожного введения» является готовым к использованию раствором для инъекции, который нельзя растворять в других лекарственных препаратах или смешивать.

Перед введением раствор следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски.

После набора раствора в шприц рекомендуется заменить иглу-переходник на закрывающий колпачок шприца во избежание высыхания раствора в игле и снижения качества лекарственного препарата. Игла для подкожного введения должна быть присоединена к шприцу непосредственно перед введением с корректировкой объема раствора до 5 мл.

Флакон с препаратом используется только однократно.

Препарат вводится подкожно, в фиксированной дозе 600 мг (независимо от массы тела пациента), в течение 2-5 минут, каждые 3 недели.

Нагрузочная доза не требуется.

Инъекции следует производить попеременно в левое и правое бедро. Место новой инъекции должно отстоять от предыдущего минимум на 2,5 см, располагаться на здоровом участке кожи и не затрагивать участки покраснения, синяков, болезненности и

уплотнений. Для подкожного введения других препаратов следует использовать другие места введения.

Так как **раствор препарата трастузумаб для подкожного введения не содержит antimicrobial консерванта**, с микробиологической точки зрения препарат должен быть использован сразу после вскрытия флакона и забора в шприц.

После забора в шприц лекарственный препарат сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 48 часов при температуре +2 до +8 °С и в течение 6 часов при комнатной температуре (максимально +30 °С) при рассеянном дневном освещении, при условии, что набор препарата в шприц проводится в контролируемых, валидированных асептических условиях.

Если препарат во флаконе уже хранился какое-то время при комнатной температуре, то хранить препарат, набранный в шприц, при комнатной температуре нельзя.

Особые указания

Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии.

В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, курс терапии препаратом трастузумаб может быть продолжен после снижения дозы химиотерапии или временной ее отмены (согласно соответствующим рекомендациям в инструкциях по применению паклитаксела, доцетаксела или ингибитора ароматазы), при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией.

При снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ, в %) на ≥ 10 единиц от исходной и ниже значения 50% лечение должно быть приостановлено. Повторная оценка ФВЛЖ должна быть проведена приблизительно через 3 недели. При отсутствии улучшения показателя ФВЛЖ, или его дальнейшем снижении, или появления симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом, если только польза для конкретного пациента не превосходит риски. Все эти пациенты должны быть направлены к кардиологу для проведения обследования и находиться под наблюдением.

Пропуск в плановом введении

При пропуске фиксированной дозы препарата трастузумаб для подкожного введения следует как можно быстрее ввести следующую (т.е. пропущенную) дозу 600 мг. Интервал между следующими подряд инъекциями препарата трастузумаб для подкожного введения не должен быть менее 3 недель.

Реакции, связанные с введением

Для снижения риска возникновения реакций на введение может использоваться премедикация.

Несмотря на то, что серьезных реакций (включающих одышку, артериальную гипотензию, хрипы в легких, бронхоспазм, тахикардию, снижение насыщения гемоглобина кислородом и респираторный дистресс-синдром), связанных с введением, для препарата трастузумаб в лекарственной форме для подкожного введения не зарегистрировано, необходимо соблюдать осторожность, поскольку данные явления наблюдались при введении внутривенной лекарственной формы трастузумаба.

Рекомендуется наблюдение за пациентами с целью своевременного выявления реакций, связанных с введением препарата.

Возможен прием анальгетиков/антипиретиков, таких как парацетамол, или антигистаминных препаратов, таких как дифенгидрамин.

Инструкции по утилизации неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности

Необходимо строго соблюдать следующие рекомендации по использованию и утилизации шприцев и расходных материалов:





- Иглы и шприцы нельзя использовать повторно.
- Использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость).

Утилизацию трастузумаба и расходных материалов следует проводить в соответствии с местными требованиями.

Условия хранения

Хранить при температуре от +2 до +8 °С.

Нельзя замораживать!

| Международное непатентованное название | Стабильность приготовленного раствора | Расходные материалы для разведения и введения |
|--|---|--|
| Трастузумаб | <p>После забора в шприц лекарственный препарат сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 48 часов при температуре от +2 до +8 °С и в течение 6 часов при комнатной температуре (максимально +30 °С) при рассеянном дневном освещении.</p> <p>Не замораживать!</p> | <p>Мини-Спайк Хемо V</p>  <p>Омнификс, 5 мл</p>  <p>Комби-стоппер</p>   |

ТРАСТУЗУМАБ ЭМТАНЗИН

Торговое наименование: Кадсила

Трастузумаб эмтанзин представляет собой конъюгат гуманизованного моноклонального антитела (IgG1) к рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 типа HER2 (трастузумаб) и ингибитора полимеризации тубулина DM1 (производное мейтанзина), связанных друг с другом посредством стабильного тиоэфирного линкера MCC (4-(N-малиенимидометил) циклогексан-1-карбоксилат). Эмтанзин представляет собой комплекс DM1-MCC.

Среднее количество молекул DM1, конъюгированных с каждой молекулой трастузумаба, составляет 3,5.

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон (100 мг) содержит:

действующее вещество: трастузумаб эмтанзин – 100 мг;

вспомогательные вещества: сахароза – 318,0 мг, янтарная кислота – 6,3 мг, натрия гидроксид – 2,4 мг, полисорбат 20 – 1,1 мг.

1 флакон (160 мг) содержит:

действующее вещество: трастузумаб эмтанзин – 160 мг;

вспомогательные вещества: сахароза – 514,0 мг, янтарная кислота – 10,1 мг, натрия гидроксид – 3,9 мг, полисорбат 20 – 1,7 мг.

1 мл восстановленного раствора содержит 20 мг трастузумаба эмтанзина.

Описание

Пористая масса, уплотненная в таблетку, иногда в виде отдельных частей таблетки, белого или почти белого цвета.

Восстановленный раствор – прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или с коричневатым оттенком раствор.

Правила приготовления и особенности введения препарата

Перед применением лекарственного препарата необходимо проверить этикетку на флаконе и убедиться, что используемый для приготовления и введения препарат представляет собой трастузумаб эмтанзин, а не трастузумаб.

Применение трастузумаба эмтанзина должно проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний.

Необходимо провести тестирование на опухолевую экспрессию HER2 перед началом лечения трастузумабом эмтанзином. Обязательным критерием является 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа (ИHC) и/или степень амплификации $\geq 2,0$ по результатам гибридизации in situ (ISH). Используемые методы тестирования должны быть валидированы.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза трастузумаба эмтанзина составляет 3,6 мг/кг массы тела 1 раз в 3 недели (21-дневный цикл) в виде внутривенной капельной инфузии.

Терапию следует продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Первую дозу рекомендуется вводить в виде 90-минутной внутривенной капельной инфузии. Необходимо наблюдение за пациентом во время первой инфузии и, по меньшей мере, в течение 90 минут после ее окончания на предмет появления лихорадки, озноба или других инфузионных реакций. Также необходим тщательный осмотр места введения препарата на предмет возможного образования подкожных инфильтратов.

Если предшествующая инфузия переносилась хорошо, то следующие инфузии можно проводить в течение 30 минут, продолжая наблюдение за пациентом в течение как минимум 30 минут после окончания инфузии.

Следует уменьшить скорость инфузии или на время прекратить введение трастузумаба эмтанзина при появлении у пациента признаков инфузионной реакции.

В случае возникновения угрожающей жизни инфузионной реакции терапию трастузумабом эмтанзином следует полностью прекратить.

Лекарственные препараты для терапии возможных инфузионных реакций аллергического/анафилактического типа, а также оборудование для оказания неотложной помощи должны быть доступны для немедленного применения.

Подготовка к введению

Трастузумаб эмтанзин вводят только внутривенно капельно! Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

Растворение и разведение трастузумаба эмтанзина должно проводиться высококвалифицированным медицинским персоналом.

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях с соблюдением надлежащих правил приготовления химиотерапевтических препаратов.

Трастузумаб эмтанзин несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.

Трастузумаб эмтанзин нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Раствор трастузумаба эмтанзина совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (не содержащий ПВХ или латекс).

При проведении инфузии с использованием 0,9% раствора натрия хлорида обязательно применение инфузионной системы со встроенным инфузионным фильтром из полиэфирсульфона (PES) с диаметром пор 0,2–0,22 мкм.

В случае использования 0,45% раствора натрия хлорида применение встроенного инфузионного фильтра из полиэфирсульфона с диаметром пор 0,2–0,22 мкм не требуется.

Раствор Трастузумаба эмтанзина не содержит консервантов и предназначен для однократного использования.

Инструкция по приготовлению концентрата (восстановленного раствора) для приготовления раствора для инфузий

■ Стерильным шприцем медленно ввести 5 мл стерильной воды для инъекций во флакон, содержащий 100 мг трастузумаба эмтанзина, или 8 мл стерильной воды для инъекций во флакон, содержащий 160 мг трастузумаба эмтанзина. Концентрация получившегося раствора должна составить 20 мг/мл.

■ Аккуратно покачать флакон вращательными движениями до полного растворения лиофилизата. **Не встряхивать!**

Перед использованием концентрат, полученный после растворения лиофилизата, необходимо визуально проверить на предмет отсутствия инородных включений, изменения цвета или помутнения. Концентрат должен быть прозрачным или слег-

ка опалесцирующим, без видимых частиц, бесцветным или с коричневатым оттенком. Нельзя использовать концентрат, если в нем содержатся видимые частицы, при его помутнении или изменении окраски.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий следует использовать сразу после растворения лиофилизата. Допускается хранение концентрата в течение 24 ч при температуре +2 до +8 °С при условии, что растворение проходило в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Не замораживать!

Если по истечении данного срока концентрат не использован, его следует утилизировать.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

- Определить требуемую дозу (мг/кг) трастузумаба эмтанзина
- Определить объем концентрата для приготовления раствора для инфузий, необходимый для введения требуемой дозы трастузумаба эмтанзин по следующей формуле:

$$\text{Объем (мл)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times \text{доза (мг/кг)}}{20 \text{ (мг/мл) (концентрация восстановленного раствора)}}$$

- Отобрать необходимый объем из флакона с концентратом и ввести его в инфузионный пакет из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (не содержащий ПВХ или латекс) с 250 мл 0,45% или 0,9% раствора натрия хлорида.
- Осторожно перевернуть инфузионный пакет для перемешивания раствора.

Не встряхивать!

Раствор для инфузии следует использовать сразу после приготовления. В исключительных случаях раствор для инфузии можно хранить в холодильнике при температуре 2–8 °С не более 24 часов перед использованием, если приготовление раствора проходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. Во время хранения раствора для инфузии, приготовленного с использованием 0,9% раствора натрия хлорида, допускается образование видимых частиц. **Не замораживать!**

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Отдельных исследований взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводилось.

Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола, кларитромицина, атазанавира, индинавира, нефазодона, нелфинавира, ритонавира, саквинавира, телитромицина и вориконазола) и трастузумаба эмтанзина из-за возможного увеличения экспозиции и токсических проявлений DM1 (компонент трастузумаба эмтанзина). Следует рассмотреть альтернативный лекарственный препарат, ингибирующее влияние которого на изофермент CYP3A4 минимально или отсутствует.

Если применение сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 необходимо, следует рассмотреть возможность отложить терапию трастузумабом эмтанзином до выведения препарата – ингибитора изофермента CYP3A4 из кровотока (приблизительно 3 периода полувыведения препарата – ингибитора изофермента CYP3A4).

Если терапию трастузумабом эмтанзином нельзя отложить, следует тщательно наблюдать за пациентом на предмет развития побочных реакций при одновременном применении с сильным ингибитором изофермента CYP3A4.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Антидот для лечения передозировки препаратом трастузумаб эмтанзин неизвестен. В случае превышения рекомендуемой дозы необходимо тщательное наблюдение за пациентом на предмет появления признаков или симптомов нежелательных реакций, связанных с фармакологическим действием трастузумаба эмтанзина, и назначение соответствующего симптоматического лечения.

Сообщалось о случаях превышения дозы трастузумаба эмтанзина, большинство из которых сопровождались тромбоцитопенией.

Известен случай летального исхода, который наступил спустя примерно 3 недели после ошибочного введения пациенту трастузумаба эмтанзина в дозе 6 мг/кг, однако причина смерти, а также связь с применением трастузумаба эмтанзина не установлены.

Инфузионные реакции проявлялись одним или несколькими симптомами: приливами, ознобом, повышением температуры тела, одышкой, артериальной гипотензией, хрипами, бронхоспазмом и тахикардией. В среднем, наблюдавшиеся инфузионные реакции были нетяжелыми, и в большинстве случаев симптомы разрешались в течение нескольких часов или первого дня после окончания инфузии. При развитии клинически значимой реакции на инфузию терапию трастузумабом эмтанзином следует прервать до полного разрешения симптомов.

При возобновлении введения препарата следует внимательно наблюдать за пациентом. Решение о возобновлении терапии у пациентов с тяжелыми инфузионными реакциями следует принимать с учетом клинической оценки степени тяжести наблюдавшейся реакции. При возникновении инфузионной реакции, угрожающей жизни, лечение трастузумабом эмтанзином следует полностью отменить.

Реакции гиперчувствительности

У пациентов, которым предшествующую терапию трастузумабом пришлось полностью прекратить по причине развития реакций гиперчувствительности, безопасность и эффективность трастузумаба эмтанзина не установлены.

В ходе лечения трастузумабом эмтанзином следует тщательно наблюдать за пациентом на предмет развития реакций гиперчувствительности/аллергических реакций, клинические проявления которых могут быть схожими с клиническими проявлениями инфузионных реакций.

Сообщалось о серьезных анафилактических реакциях. Препараты для лечения симптомов данных реакций, а также оборудование для оказания неотложной помощи должны быть доступны для немедленного применения. Решение о продолжении терапии следует принимать с учетом клинической оценки наблюдавшейся реакции, в случае истинной реакции гиперчувствительности (характерно увеличение степени тяжести при последующих инфузиях) терапию трастузумабом эмтанзином следует полностью отменить.

Меры по оказанию помощи при попадании препарата в окружающие ткани

При применении трастузумаба эмтанзина наблюдались реакции, связанные с попаданием препарата под кожу и проявлялись в виде эритемы, болезненности, раздражения кожи, боли или отека в месте введения.

Данные явления наиболее часто возникали в течение первых 24 часов после инфузии и обычно были легкой степени тяжести.

При проведении инфузии трастузумаба эмтанзина следует отслеживать возможное образование подкожных инфильтратов в месте введения. Специфическое лечение симптомов экстравазации отсутствует.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата трастузумаб эмтанзин в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с требованиями лечебного учреждения.

Условия хранения

Хранить при температуре +2 до +8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|---|--|
| Трастузумаб эмтанзин | Стерильная вода для инъекций, 0,9 % раствор натрия хлорида. Не встряхивать! | Концентрат для приготовления раствора для инфузий следует использовать сразу после растворения лиофилизата! Допускается хранение концентрата в течение 24 ч при температуре от +2 до +8 °С. |

Расходные материалы для разведения и введения

Мини-Спайк Хемо V



Интрапур Инлайн



или Интрафикс Сэйфсет + фильтр Стерификс



Система Инфузомат Спэйс с фильтром Стерификс



Инфузомат Спэйс



ПЕРТУЗУМАБ

Торговое наименование: Перьета

Пертузумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с отвечающим за димеризацию внеклеточным субдоменом II HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа). Связывание пертузумаба с субдоменом II блокирует процесс лиганд-зависимой гетеродимеризации HER2 с другими белками семейства HER, включая EGFR (рецептор эпидермального фактора роста человека), HER3 (рецептор эпидермального фактора роста человека 3-го типа) и HER4 (рецептор эпидермального фактора роста человека 4-го типа). Таким образом, пертузумаб ингибирует лиганд-инициированную передачу внутриклеточных сигналов по двум основным сигнальным путям: путь митоген-активированной протеинкиназы (MAP) и путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Угнетение данных сигнальных путей способно привести к остановке роста клеток и апоптозу, соответственно. Кроме того, пертузумаб способствует активации антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

Молекулярная масса пертузумаба составляет около 148 кДа, и ожидается, что, как и другие моноклональные антитела, пертузумаб практически не проходит через гематоэнцефалический барьер.

Пертузумаб в виде моноагента ингибирует пролиферацию клеток опухоли человека. Показано усиление противоопухолевой активности пертузумаба на моделях ксенотрансплантатов с гиперэкспрессией HER2 при его применении в комбинации с трастузумабом.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон содержит:

активное вещество: пертузумаб — 420 мг;

вспомогательные вещества: L-гистидин — 43,5 мг, уксусная кислота ледяная — 9,2 мг, сахароза — 575,1 мг, полисорбат 20 — 2,8 мг, вода для инъекций до 14 мл.

Концентрация пертузумаба 30 мг/мл.

Описание

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или слегка коричневатого цвета жидкость.

Приготовление раствора для инфузий

Во избежание случайной ошибки **необходимо проверить этикетку на флаконе** и убедиться, что вы используете препарат пертузумаб.

ВНИМАНИЕ! Пертузумаб не совместим с 5% раствором декстрозы. Разведение в таком растворе приводит к химической и физической нестабильности пертузумаба.

Пертузумаб следует разводить только в 0,9% растворе натрия хлорида.

Пертузумаб нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Раствор пертузумаба совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена и полиолефина (не содержащие ПВХ).

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Пертузумаб не содержит антимикробных консервантов. В связи с этим необходимо принять меры предосторожности для сохранения стерильности приготовленного раствора для инфузий. Флакон препарата пертузумаб предназначен для однократного использования.

Из флакона (флаконов) следует отобрать весь жидкий концентрат и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Из инфузионного пакета извлекать физиологический раствор не следует.

Номинальная концентрация готового раствора составляет приблизительно 3,36 мг/мл (840 мг/250 мл) для нагрузочной и 1,68 мг/мл (420 мг/250 мл) для поддерживающей дозы.

Затем инфузионный пакет необходимо осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. **Перед введением препарат следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски.** Раствор для инфузий вводят тотчас после его приготовления.

В исключительных случаях приготовленный раствор может храниться не более 24 часов при температуре от +2 до +8 °С, если приготовление раствора для инфузий происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

Длительность инфузии

При введении первой дозы длительность инфузии должна составлять 60 минут. Если первая инфузия переносится хорошо, последующие можно проводить на протяжении 30–60 минут.

Способ применения и дозы

До начала лечения пертузумабом необходимо провести тестирование на опухолевую экспрессию HER2. Обязательным критерием является 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа (ИHC) и/или степень амплификации $\geq 2,0$ по результатам гибридизации *in situ* (ISH). Следует использовать точные и валидированные методы тестирования. Подробные указания по проведению HER2-тестирования и интерпретации его результатов приведены в инструкциях по применению валидированных тест-систем, предназначенных для определения HER2 статуса.

Лечение пертузумабом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний.

Пертузумаб вводят только внутривенно капельно! Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

Нагрузочная доза пертузумаба составляет 840 мг в виде 60 минутной внутривенной капельной инфузии. Далее через 3 недели и каждые 3 недели вводится *поддерживающая доза* 420 мг в виде 30–60 минутной инфузии.

Трастузумаб

При применении в комбинации с **пертузумабом** рекомендуется следующий режим дозирования:

— *нагрузочная доза* — 8 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной капельной инфузии;

— *поддерживающая доза* — 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели в виде внутривенной капельной инфузии в течение 30–90 минут.

Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной.

Доцетаксел

При применении в комбинации с **пертузумабом** рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии, после чего препарат

следует вводить в той же дозе каждые 3 недели. При хорошей переносимости в первом цикле доза доцетаксела может быть увеличена до 100 мг/м² в последующих циклах.

Препарат пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел должны применяться только последовательно. Препарат пертузумаб и трастузумаб можно вводить в любой последовательности. После каждой инфузии пертузумаба и до момента введения трастузумаба или доцетаксела рекомендуется наблюдение за пациентом в течение 30–60 минут. **Доцетаксел рекомендуется вводить после введения пертузумаба и трастузумаба.**

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Максимальная переносимая доза пертузумаба не установлена. Однократные дозы, превышающие 25 мг/кг (1727 мг), не изучались.

В случае передозировки необходимо внимательно наблюдать за пациентами с целью обнаружения признаков или симптомов нежелательных реакций и назначения соответствующего симптоматического лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Признаков фармакокинетического взаимодействия между пертузумабом и трастузумабом, доцетакселом, гемцитабином, эрлотинибом, капецитабином не выявлено.

Пертузумаб не совместим с 5% раствором декстрозы. Разведение в таком растворе приводит к химической и физической нестабильности пертузумаба.

Пертузумаб нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Раствор пертузумаба совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена и полиолефина.

Особые указания

Пертузумаб должен применяться только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом иммуно-гистохимического анализа (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации in situ (FISH или CISH).

Условия хранения

Хранить при температуре от +2 до +8 °С в защищенном от света месте.

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|--|--|
| Пертузумаб | 0,9% раствор натрия хлорида. Не встряхивать! | Раствор для инфузий вводят тотчас после его приготовления! В исключительных случаях приготовленный раствор может храниться не более 24 часов при температуре от +2 до +8 °С |

Расходные материалы для разведения и введения

Мини-Спайк
Хемо V



Интрафикс
СейфСет



Эксадроп



ЦЕТУКСИМАБ

Торговое наименование: Эрбитукс

Цетуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, направленное против рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР). Сигнальные пути РЭФР вовлечены в контроль выживания клетки, в развитие клеточного цикла, ангиогенез, миграцию клеток и клеточную инвазию/процесс метастазирования. Цетуксимаб связывается с РЭФР с афинностью, которая примерно в 5–10 раз превышает таковую, характерную для эндогенных лигандов. Цетуксимаб блокирует связывание эндогенных лигандов РЭФР, что приводит к ингибированию функций рецепторов. Далее он индуцирует интернализацию РЭФР, что может приводить к отрицательной регуляции рецептора. Цетуксимаб также сенсibiliзирует цитотоксические иммунные эффекторные клетки в отношении экспрессирующих РЭФР опухолевых клеток. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* цетуксимаб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз опухолевых клеток человека, экспрессирующих РЭФР. *In vitro* цетуксимаб ингибирует продукцию ангиогенных факторов в опухолевых клетках и блокирует миграцию эндотелиальных клеток. *In vivo* цетуксимаб ингибирует продукцию ангиогенных факторов в опухолевых клетках и снижает активность ангиогенеза и метастазирования опухолей.

Лекарственная форма

Раствор для инфузий

Состав

в 1 мл раствора содержится:

активное вещество: цетуксимаб 5 мг,

вспомогательные вещества: глицин, полисорбат 80, натрия хлорид, лимонной кислоты моногидрат, натрия гидроксид 1М, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный или слегка опалесцирующий от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Цетуксимаб вводится в виде внутривенной инфузии со скоростью не более чем 10 мг/мин. Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и преднизолоном.

Цетуксимаб вводится внутривенно с использованием инфузионного насоса, гравитационной капельной системы или шприцевого насоса.

Для введения цетуксимаба необходимо использовать отдельную инфузионную систему с встроенным инфузионным фильтром с размером пор 0,2–0,22 мкм.

Источник: BC Cancer Chemotherapy Preparation and Stability Chart® version 2.00; Revised Date: 15 August 2018

В конце инфузии систему следует промыть стерильным 0,9% раствором натрия хлорида.

Цетуксимаб совместим с:

- полиэтиленовыми, этилвинилацетатными или поливинилхлоридными мешками для инфузионных растворов,
- полиэтиленовыми, этилвинилацетатными, поливинилхлоридными, полиолефиновыми или полиуретановыми инфузионными системами,
- полипропиленовыми шприцами для шприцевого насоса.

Цетуксимаб нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.**Фильтрация в системе с инфузионным насосом или гравитационной капельницей**

Перед введением необходимое количество препарата с помощью стерильного шприца (минимальный объем 50 мл) переносится из флаконов в стерильный контейнер или мешок для инфузионных растворов. Используя гравитационную капельницу или инфузионный насос установить скорость введения в соответствии с рекомендациями.

Фильтрация в системе со шприцевым насосом

Перед введением необходимое количество препарата из флакона набирается в стерильный шприц. Шприц с раствором препарата устанавливается в шприцевой насос, затем инфузионная система присоединяется к шприцу. Установить скорость введения в соответствии с указаниями и начать инфузию. Повторить процедуру до полного вливания рассчитанного объема препарата.

Раствор цетуксимаба не содержит антибактериальных консервантов или бактериостатических компонентов, в связи с чем при обращении с ним следует строго соблюдать правила асептики. Препарат рекомендуется использовать как можно быстрее после вскрытия флакона. Не встряхивать!

Если препарат не использован сразу, время и условия хранения готового к применению препарата перед использованием зависят от пользователя и, в норме, не должны превышать 24 часа при температуре от +2 до +8 °С.

При употреблении препарат сохраняет свои химические и биохимические свойства в течение 48 часов при +25 °С.

Длительность инфузии

При всех показаниях препарат вводится один раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² поверхности тела (первая инфузия) в виде 120-минутной инфузии и далее в дозе 250 мг/м² поверхности тела в виде 60-минутной инфузии.

При комбинированной терапии химиотерапевтический препарат (иринотекан, препараты платины) вводятся не ранее чем через 1 час после окончания инфузии цетуксимаба.

В сочетании с лучевой терапией (при РГШ), лечение цетуксимабом рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевого лечения и продолжать еженедельные введения препарата до окончания лучевой терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Применение цетуксимаба в комбинации с инфузией фторурацила по сравнению с применением только фторурацила может вызывать повышение частоты возникновения коронарной ишемии и тромбоза (вплоть до инфаркта миокарда), а также ладонно-подшвенного синдрома.

Данные о том, что *иринотекан* оказывает влияние на профиль безопасности цетуксимаба и наоборот, отсутствуют. При совместном назначении цетуксимаба и иринотекана изменений фармакокинетических параметров обоих препаратов не наблюдалось. Назначение цетуксимаба можно комбинировать только с инфузионным введением 5-фторурацила (FOLFOX, FOLFIRI) и с иринотеканом. *Не рекомендуется комбинировать этот препарат со струйным 5-фторурацилом (FLOX) или с пероральными фторпиримидинами (XELOX).*

Других исследований по взаимодействию цетуксимаба у человека не проводилось.

Из-за отсутствия данных исследований по совместимости смешивать цетуксимаб с другими лекарственными препаратами запрещается.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Случаи передозировки не описаны. В настоящее время ограничен опыт применения разовых доз, которые бы превышали 400 мг/м² площади поверхности тела.

Особые указания

Терапию цетуксимабом следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт использования противоопухолевых лекарственных препаратов.

При введении цетуксимаба инфузионные реакции обычно развиваются на фоне первой инфузии или в течение 1 часа после окончания введения препарата, однако они могут возникнуть и через несколько часов, а также при повторных введениях. Если у больного выявляется реакция, связанная с инфузией в легкой или умеренной форме, следует уменьшить скорость инфузии. При последующих вливаниях также следует вводить препарат с уменьшенной скоростью.

Развитие выраженных симптомов инфузионной реакции требует немедленного и окончательного прекращения лечения цетуксимабом и может повлечь за собой необходимость оказания неотложной медицинской помощи.

Особое внимание следует уделять пациентам с заболеваниями сердца и легких в анамнезе. В случае развития интерстициальных нарушений легких на фоне терапии цетуксимабом лечение препаратом следует прекратить и назначить соответствующую терапию.

При возникновении кожных реакций 3–4 степени доза и режим введения цетуксимаба должны быть скорректированы в соответствии с приведенными выше рекомендациями. К настоящему времени накоплен опыт применения препарата только у больных с адекватным уровнем функционирования почек и печени (уровни креатинина сыворотки и билирубина не превышали верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза, а уровень трансаминаз более чем в 5 раз).

Применение цетуксимаба не было изучено также у больных с угнетением костно-мозгового кроветворения, т.е. при уровне гемоглобина < 9 г/дл, содержании лейкоцитов < 3 000/мкл, абсолютном числе нейтрофилов < 1500/мкл и числе тромбоцитов < 100000/мкл. Безопасность и эффективность цетуксимаба у детей не изучена.

Условия хранения

Хранить при температуре от +2 до +8 °С. **Не замораживать!**

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|--|---|
| Цетуксимаб | 0,9% раствор натрия хлорида. Не встряхивать! | Препарат рекомендуется использовать как можно быстрее после вскрытия флакона! Если препарат не был использован сразу, хранить не более 24 часов при температуре от +2 °С до +8 °С. |

Расходные материалы для разведения и введения

Мини-Спайк Хемо V

Интрапур Инлайн

или Интрафикс Сэйфсет + фильтр Стерификс

Система Инфузомат Спэйс с фильтром Стерификс

Инфузомат Спэйс



ПАНИТУМУМАБ

Торговое наименование: Вектибикс

Панитумумаб — моноклональное антитело, полностью идентичное человеческому Ig G2, специфично связывающееся с рецептором фактора эпидермального роста (EGFR).

Лечение EGFR-экспрессированного метастатического колоректального рака у пациентов с немутуирующим протоонкогеном KRAS, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после химиотерапии фторпиримидином, оксалиплатином и иринотеканом.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной, бесцветной жидкости.

Состав

1 мл концентрата содержит:

активное вещество: панитумумаб — 20 мг,

вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат — 6,8 мг, натрия хлорид — 5,8 мг, уксусная кислота ледяная — до pH 5,8, вода для инъекций — достаточное количество.

Флакон для однократного применения содержит 5 мл (100 мг/5 мл) или 20 мл (400 мг/20 мл) концентрата.

Описание

Прозрачная, бесцветная жидкость; может содержать полупрозрачные или аморфные белковые частицы.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Перед проведением инфузии панитумумаб разводится в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций с использованием асептической техники разведения. **Не рекомендуется встряхивать или сильно взбалтывать флакон.**

Флакон с панитумумабом должен быть оценен визуально перед применением. Раствор должен быть бесцветным и может содержать видимые аморфные белковые частицы, прозрачные или белого цвета (которые удаляются фильтром инфузионной системы). Не следует вводить препарат, если наблюдается изменение цвета содержимого флакона. При помощи гиподермальной иглы размера 21G и большего диаметра из флакона забирается необходимое количество препарата для получения дозы 6 мг/кг, которое затем растворяют в общем объеме 100 мл. Не использовать безыгольные приспособления (например, переходники для флаконов) для извлечения препарата из флакона. Конечная концентрация не должна превышать 10 мг/мл. Дозы выше, чем 1000 мг следует растворить в 150 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Полученный раствор перемешивают осторожным переворачиванием флакона. **Не встряхивать!**

Флакон и оставшийся в нем раствор лекарственного препарата необходимо утилизировать после однократного применения.

Панитумумаб должен вводиться внутривенно с помощью инфузионного насоса через встроенный в инфузионную систему фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белков.

Панитумумаб не содержит antimicrobных консервантов или бактериостатических агентов. С микробиологической точки зрения препарат должен быть использован непосредственно после разведения. Если препарат не был использован сразу после раз-

ведения, пользователь несет ответственность за время и условия его хранения до следующего введения (не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С, если только разведение не проводилось в контролируемых и валидированных асептических условиях).

Не замораживать разведенный раствор.

Длительность инфузии

Не рекомендуется струйное и болюсное введение панитумумаба, длительность инфузии составляет приблизительно 60 минут.

Если первая инфузия переносится хорошо, последующие инфузии могут производиться в течение 30–60 минут.

Длительность введения препарата в дозах свыше 1000 мг должна составлять приблизительно 90 минут.

До и после введения панитумумаба инфузионную систему необходимо промыть физиологическим раствором, чтобы избежать смешивания препарата с другими лекарственными препаратами или растворами для внутривенного введения.

В случае возникновения инфузионных реакций может потребоваться снижение скорости инфузии панитумумаба.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Не рекомендуется сочетанное назначение панитумумаба с режимом химиотерапии, содержащим иринотекан, фторпиримидин болюсно и кальция фолинат (лейковорин) (режим ИФЛ) или режимами химиотерапии, включающими бевацизумаб. При назначении панитумумаба в комбинации с ИФЛ наблюдалась высокая частота возникновения диареи тяжелой степени, и увеличивалась частота токсичности и летальных исходов при назначении панитумумаба в комбинации с режимом химиотерапии, включавшей бевацизумаб.

Панитумумаб не следует назначать в комбинации с химиотерапией, содержащей оксалиплатин, пациентам с мКРП (метастатический колоректальный рак), с опухолями, характеризующимися мутантным KRAS, или в случае неуточненного статуса KRAS. В ходе клинического исследования у пациентов с мКРП с мутантным геном KRAS, получавших панитумумаб и FOLFOX, отмечалось значительное сокращение выживаемости без прогрессирования и общего времени выживаемости. Назначение панитумумаба можно комбинировать только с инфузионным введением 5-фторурацила (FOLFOX, FOLFIRI) и с иринотеканом. *Не рекомендуется комбинировать этот препарат со струйным 5-фторурацилом (FLOX) или с пероральными фторпиримидинами (XELOX).*

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

При превышении рекомендованной терапевтической дозы приблизительно в 2 раза наблюдались токсические реакции со стороны кожи, диарея, дегидратация и повышенная утомляемость, что соответствовало профилю безопасности препарата в рекомендованной дозе. Терапия в случае передозировки симптоматическая.

Особые указания

Лечение панитумумабом должно производиться под контролем лечащего врача, имеющего опыт назначения противоопухолевых препаратов.

В период лечения следует контролировать возникновение дерматологических реакций и проводить соответствующую симптоматическую терапию. Для уменьшения выраженности данных реакций пациентам рекомендуется ограничить инсоляцию и использовать солнцезащитную одежду.

Во время инфузии возможны анафилактические реакции, бронхоспазм, артериальная гипотензия. В таких случаях инфузию следует немедленно прекратить. Сообщается о развитии реакций гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, более чем через 24 часа после инфузии.

При применении ингибиторов EGFR наблюдались интерстициальные заболевания легких, развитие острых или ухудшение имеющихся легочных симптомов. При возникновении таких симптомов лечение панитумумабом следует прервать и провести соответствующее обследование. Если наличие пневмонита или легочных инфильтратов подтвердится, то панитумумаб следует отменить, а пациент должен получить соответствующую терапию.

У пациентов с тяжелой диареей и дегидратацией наблюдались нарушения функции почек.

В период лечения следует контролировать электролитный баланс, особенно содержание магния в крови.

Безопасность применения в педиатрии не изучена.

При применении панитумумаба в комбинации с бевацизумабом и режимом ИФЛ отмечено значительное повышение частоты развития легочной эмболии, инфекционных осложнений (преимущественно дерматологического происхождения), диареи, нарушения электролитного баланса и дегидратации. Дополнительный анализ данных по эффективности в зависимости от статуса KRAS не выявил преимуществ добавления панитумумаба к схемам химиотерапии на базе оксалиплатина или иринотекана и бевацизумаба. Отмечена тенденция к уменьшению выживаемости в группах на режимах, содержащих оксалиплатин или иринотекан, вне зависимости от статуса мутации KRAS.

В связи с этим, необходимо избегать сочетания панитумумаба с режимами химиотерапии, содержащими бевацизумаб.

Панитумумаб не следует назначать в комбинации с химиотерапией, содержащей оксалиплатин, пациентам с мКРР, с опухолями, характеризующимися мутантным KRAS, или в случае неуточненного статуса KRAS опухоли.

Условия хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке для защиты от света, при температуре от +2° до +8 °С.

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|--|--|
| Панитумумаб | 0,9% раствор натрия хлорида. Не встряхивать! | Препарат должен быть использован непосредственно после разведения! Если препарат не был использован сразу после разведения, возможно хранение не более 24 ч при температуре от +2° до +8 °С |

Расходные материалы для разведения и введения

Игла Стерикан 21G и большего диаметра



Система Инфузомат Спэйс с фильтром Стерификс



Инфузомат Спэйс



БЕВАЦИЗУМАБ

Торговые наименования: Авастин, Авегра

Бевацизумаб — рекомбинантное гиперхимерное (гуманизированное, приближенное к человеческому) моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) и нейтрализует его. Бевацизумаб ингибирует связывание фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

Введение бевацизумаба приводит к подавлению метастатического прогрессирования заболевания и снижению микрососудистой проницаемости при различных опухолях человека, включая рак ободочной кишки, молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы.

При колоректальном раке бевацизумаб может сочетаться с любым из режимов химиотерапии в 1-й, 2-й линиях и в качестве поддерживающей терапии после 4–6 мес индукции.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 флакон содержит

активное вещество: бевацизумаб — 100 мг (концентрация во флаконе 100 мг/4 мл)/400 мг (концентрация во флаконе 400 мг/16 мл);

вспомогательные вещества: α,α-трегалозы дигидрат — 240,0/960,0 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат — 23,2/92,8 мг, натрия гидрофосфат безводный — 4,8/19,2 мг, полисорбат 20 — 1,6/6,4 мг, вода для инъекций до 4,0/16,0 мл.

Описание

Прозрачная или опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-коричневого цвета.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Лечение бевацизумабом можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Перед применением раствор необходимо осмотреть на предмет механических включений и изменения цвета.

Бевацизумаб не предназначен для интравитреального введения.

Бевацизумаб фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

Бевацизумаб не содержит противомикробного консерванта, поэтому необходимо обеспечивать стерильность готового раствора и использовать его немедленно!

Необходимое количество бевацизумаба разводят до требуемого объема 0,9% раствором натрия хлорида с соблюдением правил асептики. Концентрация бевацизумаба в приготовленном растворе должна находиться в пределах 1,4–16,5 мг/мл.

Неиспользованный препарат, оставшийся во флаконе, уничтожают, так как он не содержит консервантов.

Если приготовленный раствор не использовался сразу, то время и условия хранения его являются ответственностью пользователя. Хранить приготовленный раствор можно не более 24 часов при температуре от +2 °С до +8 °С, если разведение проводят в кон-

тролируемых и валидированных асептических условиях. Химическая и физическая стабильность приготовленного раствора сохраняются в течение 48 часов при температуре от +2°C до +30°C в 0,9% растворе натрия хлорида.

Длительность инфузии

Бевацизумаб вводят только внутривенно капельно, вводить препарат внутривенно струйно нельзя!

Начальную дозу препарата вводят в течение 90 минут в виде внутривенной инфузии после химиотерапии, последующие дозы можно вводить до или после химиотерапии. Если первая инфузия хорошо переносится, то вторую инфузию можно проводить в течение 60 минут. Если инфузия в течение 60 минут хорошо переносится, то все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.

Не рекомендуется снижать дозу бевацизумаба из-за нежелательных явлений. В случае необходимости лечение бевацизумабом следует полностью или временно прекратить

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Не было зарегистрировано клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата бевацизумаб при совместном с химиотерапией применении. При применении препарата бевацизумаб (10 мг/кг один раз в 2 недели) в комбинации с **сунитинибом** (50 мг ежедневно) у 7 из 19 пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком зарегистрированы случаи развития микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА). МАГА относится к подгруппе гемолитических анемий, которая может проявляться фрагментацией эритроцитов, анемией и тромбоцитопенией. У некоторых пациентов дополнительно отмечаются неврологические нарушения, повышенный уровень креатинина, артериальная гипертензия, включая гипертонический криз. Эти симптомы были обратимы после прекращения терапии бевацизумабом и сунитинибом.

Бевацизумаб фармацевтически не совместим с растворами *декстрозы*.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

При назначении бевацизумаба в максимальной дозе 20 мг/кг каждые 2 недели внутривенно у нескольких пациентов отмечена головная боль (мигрень) тяжелой степени тяжести.

При передозировке возможно усиление нижеперечисленных побочных явлений. Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое.

Особые указания

У пациентов, получающих бевацизумаб, существует повышенный риск развития перфорации желудочно-кишечного тракта и желчного пузыря. Клиническая картина перфораций ЖКТ отличалась по тяжести и варьировала от признаков свободного газа при рентгенографии брюшной полости, которые исчезали без лечения, до перфораций с абсцессом брюшной полости и летальным исходом. При развитии перфорации ЖКТ лечение препаратом бевацизумаб следует прекратить.

У пациентов, получающих бевацизумаб, существует повышенный риск образования свищей.

Образование свищей чаще наблюдается в первые 6 месяцев терапии препаратом бевацизумаб, но может возникать как через 1 неделю, так и через 1 год и позже после начала терапии.

При возникновении трахео-эзофагеального свища или свища любой локализации 4 степени тяжести терапию препаратом бевацизумаб следует отменить.

У пациентов, получающих бевацизумаб, повышен риск возникновения кровотечений, особенно связанных с опухолью. Бевацизумаб следует отменить при возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести по классификации NCI-CTC. Слизисто-кожные кровотечения наблюдались у 50% пациентов, получавших бевацизумаб. Чаще всего наблюдались носовые кровотечения 1 степени тяжести по классификации NCI-CTC не требовавшие изменения режима дозирования препарата. Реже возникали небольшая кровоточивость десен или вагинальные кровотечения.

Кровотечения, связанные с опухолью: обильные или массивные легочные кровотечения/кровохарканье наблюдались в основном при немелкоклеточном раке легкого. Прием противоревматических/противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов, предшествующая лучевая терапия, атеросклероз, центральное расположение опухоли, образование каверны до или во время лечения являются возможными факторами риска развития легочных кровотечений/кровохарканья, при этом только для плоскоклеточного рака легкого установлена статистически достоверная связь с развитием кровотечений. У пациентов с колоректальным раком возможны кровотечения ЖКТ, связанные с опухолью, в том числе ректальное кровотечение и мелена.

У пациентов с рецидивирующей глиобластомой могут возникать внутричерепные кровотечения. Необходимо проводить мониторинг симптомов кровотечений в ЦНС и отменить терапию препаратом бевацизумаб в случае возникновения внутричерепного кровотечения.

У пациентов, получавших бевацизумаб, наблюдалась повышенная частота возникновения артериальной гипертензии всех степеней тяжести. Клинические данные по безопасности позволяют предположить, что частота случаев повышения артериального давления (АД), вероятно, зависит от дозы бевацизумаба.

Бевацизумаб может быть назначен только больным с предварительно компенсированной артериальной гипертензией с дальнейшим контролем АД. Информация о влиянии препарата бевацизумаб у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией на момент начала терапии отсутствует. В большинстве случаев нормализация АД достигается с помощью стандартных антигипертензивных средств (ингибиторов АПФ, диуретиков и блокаторов кальциевых каналов), подобранных индивидуально для каждого больного. Отмена терапии препаратом бевацизумаб или госпитализация требовались редко.

При возникновении артериальной тромбоэмболии терапию препаратом бевацизумаб необходимо прекратить. Артериальная тромбоэмболия в анамнезе или возраст старше 65 лет ассоциируются с повышенным риском возникновения артериальной тромбоэмболии во время лечения препаратом бевацизумаб. При лечении таких пациентов необходимо проявлять осторожность.

Во время лечения препаратом бевацизумаб имеется повышенный риск развития венозной тромбоэмболии (легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, тромбофлебит).

У пациентов с метастатическим колоректальным раком, перенесших обширные хирургические вмешательства за 28–60 дней до начала терапии препаратом бевацизумаб, повышенного риска послеоперационных кровотечений или осложнений, связанных с заживлением ран, не наблюдалось.

Повышение риска послеоперационных кровотечений или осложнений, связанных с заживлением ран, в течение 60 дней после обширных хирургических вмешательств наблюдалось только у пациентов, которые получали бевацизумаб во время операции.

При терапии препаратом бевацизумаб в комбинации с миелотоксичными режимами химиотерапии наблюдалось повышение частоты развития тяжелой нейтропении,

фебрильной нейтропении или инфекций с тяжелой нейтропенией (включая случаи с летальным исходом) по сравнению с химиотерапией.

Заживление ран

Бевацизумаб может отрицательно влиять на заживление ран.

Лечение бевацизумабом следует начинать не менее чем через 28 дней после обширного хирургического вмешательства или при полном заживлении хирургической раны. При развитии во время лечения осложнений, связанных с заживлением ран, бевацизумаб необходимо временно отменить до полного заживления раны. Введение бевацизумаба также необходимо временно прекратить в случае проведения планового хирургического вмешательства.

Если пациенту устанавливается порт-система наблюдался большой риск расхождения швов послеоперационной раны (малая хирургическая операция), поэтому *интервал между имплантацией порт-системы и введением бевацизумаба рекомендуется сделать не менее 14 дней* (Erinjeri 2011). Более целесообразно подождать, по крайней мере, от 6 до 8 недель после прекращения приема бевацизумаба, если планируется обширное хирургическое вмешательство (Cortes 2012, Gordon 2009).

Условия хранения

Хранить при температуре от +2 до +8 °С в защищенном от света месте. **Не замораживать!**

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|--|--|
| Бевацизумаб | 0,9% раствор натрия хлорида. Не встряхивать! | Препарат должен быть использован немедленно! Если препарат не был использован, хранить приготовленный раствор можно не более 24 ч при температуре от +2° до +8 °С |

Расходные материалы для разведения и введения

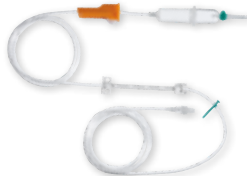
Мини-Спайк Хемо V



Интрафикс СэйфСет



Система Инфузомат Спэйс



Инфузомат Спэйс



АФЛИБЕРЦЕПТ

Торговое наименование: Залтрап

Афлиберцепт — это рекомбинантный гибридный белок, состоящий из связывающихся с VEGF (эндотелиальными факторами роста сосудов) частей внеклеточных доменов рецептора VEGF 1 и рецептора VEGF 2, соединенных с доменом Fc (фрагмента способного к кристаллизации) иммуноглобулина G1 (IgG1) человека.

Афлиберцепт производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием экспрессионной системы клеток яичника китайского хомячка (CHO) K-1.

Эндотелиальный фактор роста сосудов А (VEGF-A), эндотелиальный фактор роста сосудов В (VEGF-B) и плацентарный фактор роста (P1GF) относятся к VEGF-семейству ангиогенных факторов, которые могут действовать как сильные митогенные, хемотаксические и влияющие на сосудистую проницаемость факторы для эндотелиальных клеток. Действие VEGF-A осуществляется через две рецепторные тирозинкиназы — VEGFR-1 и VEGFR-2, находящиеся на поверхности эндотелиальных клеток. P1GF и VEGF-B связываются только с рецепторной тирозинкиназой VEGFR-1, которая, кроме нахождения на поверхности эндотелиальных клеток, присутствует еще и на поверхности лейкоцитов. Чрезмерная активация этих рецепторов VEGF-A может приводить к патологической неоваскуляризации и повышению проницаемости сосудов. P1GF также имеет отношение к развитию патологической неоваскуляризации и инфильтрации опухоли клетками воспаления.

Афлиберцепт действует как растворимый «рецептор-ловушка», который связывается с VEGF-A с большей аффинностью, чем нативные рецепторы VEGF-A, кроме этого он также связывается с родственными лигандами VEGF-B и P1GF. Афлиберцепт связывается с человеческими VEGF-A, VEGF-B и P1GF с образованием стабильных инертных комплексов, не обладающих биологической активностью. Действуя в качестве «ловушки» для лигандов, афлиберцепт предотвращает связывание эндогенных лигандов с соответствующими им рецепторами, и благодаря этому блокирует передачу сигналов через эти рецепторы.

Афлиберцепт блокирует активацию рецепторов VEGF и пролиферацию эндотелиальных клеток, тем самым подавляя образование новых сосудов, снабжающих опухоли кислородом и питательными веществами.

У пациентов с метастатическим колоректальным раком, которым ранее проводилась оксалиплатин-содержащая химиотерапия (с предшествующим введением бевацизумаба или без предшествующего введения бевацизумаба), химиотерапевтическая схема Афлиберцепт/FOLFIRI (фторурацил, иринотекан, кальция фолинат) продемонстрировала статистически достоверное увеличение продолжительности жизни по сравнению с химиотерапевтической схемой FOLFIRI.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит:

действующее вещество: афлиберцепт — 25,00 мг;

вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат — 0,5774 мг, натрия гидрофосфата гептагидрат — 0,2188 мг, лимонной кислоты моногидрат — 0,0443 мг, натрия цитрата дигидрат — 1,4088 мг, натрия хлорид — 5,84 мг, 0,1 М раствор хлористоводо-

родной кислоты или 0,1 М раствор натрия гидроксида до pH 5,9–6,5, сахара — 200,00 мг, полисорбат 20 — 1,00 мг, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачная бесцветная или светло-желтая жидкость.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Афлиберцепт должен применяться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Нельзя вводить неразведенный концентрат. **Не вводить внутривенно/струйно.**

Как и при применении всех парентеральных препаратов, перед введением разведенный раствор афлиберцепта должен быть визуально осмотрен на наличие нерастворенных частиц или изменение цвета.

Разведенные растворы афлиберцепта следует вводить с помощью наборов для внутривенных инфузий, изготовленных из следующих материалов:

- поливинилхлорид (ПВХ), содержащий диэтилгексилфталат (ДЭГФ);
- поливинилхлорид, не содержащий ДЭГФ, но содержащий триоктилтримеллитат (ТОТМ);
- полипропилен;
- полиэтилен, покрытый изнутри ПВХ;
- полиуретан.

Наборы для внутривенных инфузий должны содержать полиэфирсульфоновые фильтры с диаметром пор 0,2 мкм. Нельзя использовать фильтры из поливинилиденфторида (ПВДФ) или нейлона.

Афлиберцепт нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами или растворителями, за исключением 0,9% раствора натрия хлорида и 5% раствора декстрозы.

Приготовление раствора для инфузий

— не используйте флакон с препаратом, если в растворе концентрата присутствуют нерастворенные частицы или имеется изменение его цвета;

— допускается использовать инфузионные емкости, изготовленные из ПВХ (с ДЭГФ), или полиолефина (без ПВХ и ДЭГФ);

— только для внутривенного инфузионного введения вследствие гиперосмолярности (1000 мОсм/кг) концентрата афлиберцепта;

— афлиберцепт с ТН — Залтрап® не предназначен для инъекций в стекловидное тело;

— концентрат афлиберцепта необходимо развести. Извлеките необходимое количество концентрата афлиберцепта и разведите до требуемого объема 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций или 5% раствором декстрозы для инъекций.

Концентрация афлиберцепта в инфузионном растворе после разведения должна находиться в диапазоне 0,6–8 мг/мл.

— с микробиологической точки зрения разведенный раствор афлиберцепта должен быть использован немедленно, его физическая и химическая стабильность сохраняется до 24 ч при температуре от +2 до +8 °С и до 8 ч при температуре +25 °С.

Утилизация

Флаконы с афлиберцептом предназначены для однократного использования. Любое количество неиспользованного препарата, оставшегося во флаконе, должно быть утилизировано согласно соответствующим российским требованиям.

Не прокалывать повторно пробку флакона иглой, после того как в нее уже вводилась игла.

Длительность инфузии

Афлиберцепт вводится в виде 1-часовой внутривенной инфузии с последующим введением химиотерапевтического режима FOLFIRI.

Рекомендованная доза афлиберцепта, применяемого в сочетании с химиотерапевтическим режимом FOLFIRI, составляет 4 мг/кг массы тела.

Химиотерапевтическая схема FOLFIRI:

в первый день цикла — одновременная внутривенная инфузия через Y-образный катетер иринотекана в дозе 180 мг/м² в течение 90 мин и кальция фолината (лево- и правовращающие рацематы) в дозе 400 мг/м² в течение 2 ч, с последующим внутривенным (болюсным) введением фторурацила в дозе 400 мг/м², с последующей непрерывной внутривенной инфузией фторурацила в дозе 2400 мг/м² в течение 46 ч.

Циклы химиотерапии повторяются каждые 2 недели.

Лечение афлиберцептом должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Официальных исследований по лекарственному взаимодействию с афлиберцептом не проводилось.

В сравнительных исследованиях концентрации свободного и связанного афлиберцепта в комбинации с другими препаратами были сходными с концентрациями афлиберцепта при монотерапии, что указывает на то, что данные комбинации (оксалиплатин, цисплатин, фторурацил, иринотекан, доцетаксел, пеметрексед, гемцитабин и эрлотиниб) не влияют на фармакокинетику афлиберцепта.

В свою очередь, афлиберцепт не влиял на фармакокинетику иринотекана, фторурацила, оксалиплатина, цисплатина, доцетаксела, пеметрекседа, гемцитабина и эрлотиниба.

В связи с отсутствием исследований по совместимости афлиберцепт нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами или растворителями, за исключением 0,9% раствора натрия хлорида и 5% раствора декстрозы.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Информация о безопасности приема афлиберцепта в дозах, превышающих 7 мг/кг один раз в 2 недели или 9 мг/кг один раз в 3 недели, отсутствует. Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции (НР), наблюдавшиеся при этих режимах дозирования, были сходны с НР, наблюдавшимися при применении препарата в терапевтических дозах.

Отсутствует специфический антидот для афлиберцепта.

В случаях передозировки пациентам требуется поддерживающее лечение, в частности мониторинг и лечение повышения АД и протеинурии.

Особые указания

Перед началом лечения и перед началом каждого нового цикла лечения афлиберцептом рекомендуется проводить общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы.

При первом развитии нейтропении > 3 степени тяжести следует рассмотреть вопрос о терапевтическом применении Г-КСФ, кроме этого, у пациентов, которые имеют повышенный риск развития нейтропенических осложнений, рекомендуется введение Г-КСФ для профилактики нейтропении.

Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением на предмет выявления признаков и симптомов желудочно-кишечных и других тяжелых кровотечений. Нельзя вводить афлиберцепт пациентам с тяжелыми кровотечениями.

Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет выявления признаков и симптомов перфорации стенок ЖКТ. В случае развития перфорации стенок ЖКТ лечение афлиберцептом следует прекратить.

При развитии свищей лечение афлиберцептом следует прекратить.

Во время лечения афлиберцептом рекомендуется контролировать АД каждые две недели, включая контроль АД перед введением афлиберцепта, или чаще по клиническим показаниям во время лечения афлиберцептом. В случае повышения АД во время лечения афлиберцептом необходимо применять соответствующую антигипертензивную терапию и регулярно контролировать АД. При чрезмерном повышении АД лечение афлиберцептом следует приостановить до снижения АД до целевых значений, и в последующих циклах дозу афлиберцепта следует снизить до 2 мг/кг. В случае развития гипертонического криза или гипертонической энцефалопатии введение препарата афлиберцепт следует прекратить.

Следует соблюдать осторожность при введении афлиберцепта пациентам с клинически выраженной сердечно-сосудистой патологией, такой как ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. Данные клинических исследований по введению афлиберцепта пациентам с сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA отсутствуют.

В случае развития у пациента АТЭО лечение афлиберцептом следует прекратить.

Перед каждым введением афлиберцепта следует определять величину протеинурии с помощью индикаторной тест-полоски или путем определения соотношения белок/креатинин в моче для выявления развития или увеличения протеинурии. Пациентам с соотношением белок/креатинин в моче > 1 следует провести определение количества белка в суточной моче.

При развитии нефротического синдрома или тромботической микроангиопатии лечение афлиберцептом следует прекратить. В случае развития тяжёлой реакции гиперчувствительности (включая бронхоспазм, одышку, ангионевротический отёк и анафилаксию) следует прекратить лечение и начать соответствующую терапию, направленную на купирование этих реакций. В случае развития умеренно выраженной реакции гиперчувствительности на афлиберцепт (включая гиперемию кожных покровов, сыпь, крапивницу, зуд) следует временно приостановить лечение до разрешения реакции. В случае клинической необходимости для купирования этих реакций можно применять глюкокортикостероиды и/или антигистаминные препараты. В последующих циклах можно рассмотреть вопрос о проведении премедикации глюкокортикостероидами и/или антигистаминными препаратами. При возобновлении лечения пациентов, имевших ранее реакции гиперчувствительности, следует соблюдать осторожность, так как у некоторых пациентов наблюдалось повторное развитие реакций гиперчувствительности, несмотря на их профилактику, включающую применение глюкокортикостероидов.

Применение афлиберцепта должно быть приостановлено в течение не менее 4 недель после крупных хирургических вмешательств и до тех пор, пока не заживет полностью операционная рана. При небольших хирургических вмешательствах, таких как установка центрального венозного катетера, биопсия, экстракция зубов, лечение афлиберцептом может быть начато/возобновлено после полного заживления операционной раны. У пациентов с нарушением заживления раны, потребовавшим медицинского вмешательства, применение афлиберцепта следует прервать.

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ) может проявляться изменением психического состояния, эпилептическими припадками, тошнотой, рвотой,

головными болями и зрительными расстройствами. Диагноз СОЗЛ подтверждается исследованием головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

У пациентов с СОЗЛ применение афлиберцепта следует прекратить.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) имеется повышенный риск развития диареи, головокружения, астении, снижения массы тела и дегидратации. С целью минимизации риска такие пациенты нуждаются в тщательном медицинском наблюдении для раннего выявления и лечения признаков и симптомов диареи, и дегидратации.

Общее состояние и сопутствующие заболевания

Пациенты, имеющие индекс общего состояния пациента ≥ 2 баллов (по пятибалльной [0–4 балла] оценочной шкале ECOG [Восточной объединенной группы онкологов]) или имеющие значимые сопутствующие заболевания, могут иметь более высокий риск неблагоприятного клинического исхода и нуждаются в тщательном медицинском наблюдении для раннего выявления клинического ухудшения.

Афлиберцепт с ТН—Залтрап® является гиперосмотическим раствором, состав которого несовместим с введением во внутриглазное пространство. Препарат Залтрап® нельзя вводить в стекловидное тело.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре от $+2\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|--|---|
| Афлиберцепт | 0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы | Препарат должен быть использован немедленно! Физическая и химическая стабильность афлиберцепта сохраняется до 24 ч при температуре от $+2$ до $+8\text{ }^{\circ}\text{C}$ и до 8 ч при температуре $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$ |

Расходные материалы для разведения и введения

Мини-Спайк Хемо V



Система Инфузомат Спэйс с фильтром Стерификс



Интрапур Инлайн



Инфузомат Спэйс



или Интрафикс Сэйфсет + фильтр Стерификс



2 | МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К НЕРЕЦЕПТОРНЫМ АНТИГЕНАМ (НАПРАВЛЕННЫЕ НА ФЕНОТИП)

РИТУКСИМАБ

Торговые наименования: Мабтера, Ацеллбия, Реддитукс

Ритуксимаб—химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, пре-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей и экспрессируется более чем в 95% случаев при В-клеточных неходжкинских лимфомах. Экспрессированный на клетке CD20 после связывания с антителом не интернализуется и перестает поступать с клеточной мембраны во внеклеточное пространство. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена и поэтому не конкурирует за связывание с антителом.

Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплементзависимую цитотоксичность, антителозависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл препарата содержит:

активное вещество: ритуксимаб — 10 мг;

вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат — 7,35 мг, полисорбат 80 — 0,70 мг, натрия хлорид — 9,00 мг, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид (до pH 6,5), вода для инъекций — до 1 мл.

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Ритуксимаб должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и стационарных условиях.

Перед каждой инфузией ритуксимаба необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Если ритуксимаб не применяется в комбинации с химиотерапией, содержащей кортикостероиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикоиды.

Снижать дозу ритуксимаба не рекомендуется. Если ритуксимаб вводится в комбинации с химиотерапией, снижение дозы химиотерапевтических препаратов проводят в соответствии со стандартными рекомендациями.

Ритуксимаб в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» не предназначен для подкожного введения!

Ритуксимаб вводят только внутривенно капельно, через отдельный катетер. Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Необходимое количество препарата набирают и разводят в инфузионном флаконе (пакете) с 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апиrogenными) до расчетной концентрации 1–4 мг/мл. **Для перемешивания аккуратно переворачивают флакон (пакет) во избежания пенообразования. Перед введением необходимо осмотреть раствор на предмет отсутствия посторонних примесей или изменения окраски. Не встряхивать!**

С точки зрения микробиологической частоты приготовленный раствор для инфузии следует использовать немедленно. В случаях, когда раствор не был использован сразу после приготовления, за время и условия хранения отвечает медицинский специалист, готовивший раствор. Приготовленный инфузионный раствор ритуксимаба физически и химически стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или не более 24 ч при температуре от +2 до +8 °С, если приготовление раствора для инфузий происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Утилизация ритуксимаба проводится в соответствии с локальными требованиями.

Длительность инфузии

Начальная скорость инфузии при первом введении 50 мг/ч с постепенным увеличением на 50 мг/ч каждые 30 мин (максимальная скорость 400 мг/ч); при последующих инфузиях можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать ее на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной (400 мг/ч). **Для соблюдения точности скорости инфузии ритуксимаб целесообразно вводить через инфузионный насос (программный режим).**

Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов должен быть доступен в процессе проводимой терапии. Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи.

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Данные о лекарственных взаимодействиях ритуксимаба ограничены.

При назначении с другими моноклональными антителами с диагностической или лечебной целью больным, имеющим антитела против белков мыши или антихимерные антитела, увеличивается риск аллергических реакций.

У пациентов с ревматоидным артритом частота клинически значимых инфекций во время терапии ритуксимабом составляет 6,99 на 100 пациенто-лет, в то время как в течение последующей терапии другими биологическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) – 5,49 на 100 пациенто-лет.

При введении препарата ритуксимаб могут использоваться поливинилхлоридные или полиэтиленовые инфузионные системы или пакеты в силу совместимости материала с препаратом.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Случаи передозировки у человека не наблюдались. Разовые дозы ритуксимаба выше 1000 мг не изучались. Максимальная доза 5000 мг назначалась пациентам с хроническим лимфолейкозом, дополнительных данных по безопасности не получено. В связи с увеличением риска инфекционных осложнений при истощении пула В-лимфоцитов следует отменить или снизить скорость инфузии, рассмотреть необходимость проведения развернутого общего анализа крови.

Особые указания

В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности при внутривенном введении белковых

препаратов необходимо иметь средства для их купирования: адреналин, антигистаминные и глюкокортикостероидные препараты.

Развитие инфузионных реакций может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Тяжелые инфузионные реакции трудно отличить от реакций гиперчувствительности или синдрома высвобождения цитокинов. Имеются сообщения о летальных инфузионных реакциях, описанных в период пострегистрационного применения препарата. У большинства больных в пределах 30 минут–2 часов после начала первой инфузии ритуксимаба появляется лихорадка с ознобом или дрожью. Тяжелые реакции включают симптомы со стороны легких, артериальную гипотензию, крапивницу, ангионевротический отек, тошноту, рвоту, слабость, головную боль, зуд, раздражение языка или отек глотки (сосудистый отек), ринит, приливы, боль в очагах заболевания и, в некоторых случаях, признаки синдрома быстрого лизиса опухоли. Инфузионные реакции исчезают после прерывания введения ритуксимаба и медикаментозной терапии (внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида, дифенгидрамина и ацетаминофена, бронходилататоров, глюкокортикостероидов и т.д.). В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей 50% от предыдущей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч). У большинства больных с инфузионными реакциями, не угрожающими жизни, курс лечения ритуксимабом удалось полностью завершить. Продолжение терапии после полного исчезновения симптомов редко сопровождается повторным развитием тяжелых инфузионных реакций.

Больных с легочной симптоматикой или другими тяжелыми инфузионными реакциями следует тщательно наблюдать до полного разрешения симптомов. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться образованием интерстициальных инфильтратов в легких или отеком легких, часто проявляется в первые 1–2 ч после начала первой инфузии. При развитии тяжелых реакций со стороны легких инфузию ритуксимаба следует немедленно прекратить и назначить интенсивную симптоматическую терапию. Поскольку первоначальное улучшение клинической симптоматики может смениться ухудшением, больных следует тщательно наблюдать до разрешения легочной симптоматики.

Ритуксимаб опосредует быстрый лизис доброкачественных или злокачественных CD20-положительных клеток. Синдром лизиса опухоли возможен после первой инфузии препарата у больных с большим числом циркулирующих злокачественных лимфоцитов. Синдром лизиса опухоли включает: гиперурикемию, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперфосфатемию, острую почечную недостаточность, повышение уровня ЛДГ. Больные из группы риска (больные с высокой опухолевой нагрузкой или большим числом циркулирующих злокачественных клеток (> 25 тыс./мкл, например, с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны) нуждаются в тщательном врачебном наблюдении и проведении регулярного лабораторного обследования. При развитии симптомов быстрого лизиса опухоли проводят соответствующую терапию. После полного купирования симптомов в ограниченном числе случаев терапию ритуксимабом продолжали в сочетании с профилактикой синдрома быстрого лизиса опухоли.

Больным, у которых риск чрезвычайно тяжелых инфузионных реакций может быть особенно высок, ритуксимаб следует назначать с крайней осторожностью, под тщательным наблюдением. Первую инфузию препарата таким больным следует вводить с меньшей скоростью или разделить дозу препарата на два дня во время первого цикла терапии и в каждые последующие циклы, если число циркулирующих злокачественных клеток сохраняется > 25 тыс./мкл.

В процессе инфузии требуется тщательное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе в связи с возможностью развития стенокардии или аритмии (трепетание и фибрилляция предсердий). Из-за возможности развития гипотензии не менее чем за 12 ч до инфузии ритуксимаба следует отменить антигипертензивные лекарственные средства.

Хотя монотерапия ритуксимабом не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата при нейтропении менее 1,5 тыс./мкл и/или тромбоцитопении менее 75 тыс./мкл, поскольку опыт его клинического применения у таких больных ограничен. В ходе лечения необходимо регулярно определять развернутый анализ периферической крови, включая подсчет количества тромбоцитов в соответствии с рутинной практикой.

Ритуксимаб не следует назначать пациентам с тяжелой острой инфекцией.

Перед назначением ритуксимаба пациентам из групп риска следует исключить гепатит В. При назначении ритуксимаба пациентам носителям вируса гепатита В и пациентам с гепатитом В в анамнезе необходимо тщательно отслеживать возникновение клинических и лабораторных признаков активного гепатита В как во время терапии, так и в течение нескольких месяцев после ее окончания.

Очень редко в период пострегистрационного применения ритуксимаба пациентами с неходжкинской лимфомой наблюдались случаи прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (PML). Большинство пациентов получали ритуксимаб в сочетании с химиотерапией или в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. При возникновении неврологических симптомов у таких больных необходимо провести дифференциальную диагностику для исключения PML и консультацию невролога.

Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами, после лечения ритуксимабом не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться.

Условия хранения

При температуре от +2 до +8 °С в защищенном от света месте.

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|--------------|---------------------------------------|
|--|--------------|---------------------------------------|

Ритуксимаб

0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы (растворы должны быть стерильными и апиrogenными)
Не встряхивать!

Препарат должен быть использован немедленно! Приготовленный инфузионный раствор ритуксимаба физически и химически стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или не более 24 ч при температуре от +2° до +8 °С

Расходные материалы для разведения и введения

Мини-Спайк Хемо V

Интрафикс СэйфСет

Эксадроп

Система Инфузомат Спэйс

Инфузомат Спэйс



АЛЕМТУЗУМАБ

Торговое наименование: Кэмпас

Алемтузумаб — генно-инженерные гуманизированные IgG1 каппа моноклональные антитела, специфически связывающиеся с гликопротеином CD52 молекулярной массой 21–28 кДа, который экспрессируется на поверхности нормальных и малигнизированных В- и Т-лимфоцитов крови. Алемтузумаб получен в результате включения 6 вариабельных регионов (определяющих комплементарность участков) крысиного моноклонального антитела IgG2a в молекулу человеческого IgG1. Алемтузумаб продуцируется культурой клеток яичника китайского хомячка.

Алемтузумаб вызывает лизис лимфоцитов за счет взаимодействия с антигеном CD52, который не подвержен модуляции и экспрессируется на всех В- и Т-лимфоцитах, а также моноцитах, тимоцитах и макрофагах. Лизис лимфоцитов, опосредованный антителами, обусловлен фиксацией комплемента и антитело-зависимым клеточным цитотоксическим эффектом. Данный антиген обнаружен на поверхности незначительной части (< 5%) гранулоцитов и отсутствует на эритроцитах и тромбоцитах.

Алемтузумаб не повреждает стволовые кроветворные клетки и клетки-предшественники.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 мл препарата содержит:

действующее вещество: алемтузумаб — 10 мг,

вспомогательные вещества: динатрия эдетат; фосфатный солевой буфер в составе: калия хлорид, калия дигидрофосфат, натрия хлорид, натрия фосфат двухосновный, полисорбат 80, вода для инъекций.

Описание

Раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, от прозрачного до опалесцирующего.

Приготовление раствора для внутривенного применения

Перед применением содержимое ампулы или флакона следует проверить на предмет отсутствия видимых частиц, содержимое ампулы должно быть прозрачным. Ампулу или флакон нельзя использовать при окрашивании концентрата или наличии в нем видимых частиц.

Алемтузумаб не содержит консервантов, обладающих противомикробной активностью, в связи с чем приготовление раствора должно проводиться в асептических условиях.

Приготовленный раствор следует использовать непосредственно или в течение 8 часов после его приготовления. Приготовленный раствор может храниться при комнатной температуре (от +15 до +30 °С) или в холодильнике. Указанные характеристики препарата имеют силу только при приготовлении раствора в стерильных условиях и его защите от света. Необходимое количество содержимого ампулы или флакона следует добавить к 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы через стерильный безволоконный фильтр, не задерживающий белок, с размером пор 5 мкм. Для переме-

шивания приготовленного раствора следует осторожно перевернуть флакон. Для приготовления раствора данного препарата не должны применяться другие растворы, помимо указанных в настоящем разделе. Совместимость с другими препаратами неизвестна.

К приготовленному раствору алемтузумаба нельзя добавлять другие препараты и одновременно с алемтузумабом вводить их через одну систему для инфузии.

Несовместимость алемтузумаба и флаконов из ПВХ, систем для введения препаратов из ПВХ или полиэтилена, а также фильтров, не задерживающих белок, неизвестна.

Длительность инфузии

Алемтузумаб следует применять под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. Все дозы препарата должны вводиться в виде внутривенной инфузии продолжительностью около 2 ч. *Больным следует проводить премедикацию антигистаминными препаратами и ненаркотическими анальгетиками перед введением первой дозы*, при каждом увеличении дозы и по клиническим показаниям при последующих инфузиях. Антибиотики и противовирусные препараты следует назначать в плановом порядке всем больным во время и после окончания лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Специальные исследования взаимодействия алемтузумаба с лекарственными препаратами не проводились. Клинически значимые взаимодействия алемтузумаба с другими лекарственными препаратами неизвестны. Рекомендуемый интервал между введением алемтузумаба и других химиотерапевтических препаратов составляет не менее 3 недель.

Несмотря на отсутствие соответствующих исследований, больным не рекомендуется применение живых вирусных вакцин в течение, по крайней мере, 12 месяцев после терапии алемтузумабом. Возможность формирования первичного или вторичного гуморального ответа после использования вакцин не исследовалась.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Больные получали повторяющиеся введения однократных доз алемтузумаба до суммарной дозы 240 мг. В подобных случаях частота гипотензии, лихорадки, анемии 3–4 степени по градации NCI может быть выше.

Лечение: прекращение введения алемтузумаба и проведение поддерживающей терапии. Специфический антидот неизвестен.

Особые указания

Больным следует проводить премедикацию антигистаминными препаратами и ненаркотическими анальгетиками перед введением первой дозы, при каждом увеличении дозы и по клиническим показаниям при последующих инфузиях.

Премедикацию рекомендуется проводить кортикостероидными препаратами для приема внутрь или для внутривенного введения за 30–60 мин до каждой инфузии алемтузумаба во время увеличения дозы, а также по клиническим показаниям. Рекомендуемая премедикация: гидрокортизон 100–200 мг или его эквивалент, доза которого может быть уменьшена при достижении рекомендуемой дозы алемтузумаба. Кроме того, возможно дополнительное применение антигистаминных препаратов для приема внутрь (например, дифенилгидрамин в дозе 50 мг) и ненаркотических анальгетиков (например, парацетамол в дозе 1 г). В случае сохраняющихся острых реакций, связанных с инфузией, продолжительность времени инфузии может быть увеличена до 8 ч от момента приготовления раствора алемтузумаба для инфузии.

Во время первой недели лечения алемтузумаб следует назначать в возрастающих дозах: 3 мг в 1-й день, 10 мг во 2-й день и 30 мг в 3-й день, при условии хорошей переносимости каждой дозы. В дальнейшем рекомендованная к применению доза составляет 30 мг в день 3 раза в неделю через день. Максимальная продолжительность лечения составляет 12 нед.

У большинства больных увеличение дозы препарата до 30 мг может быть осуществлено в течение 3–7 дней. Однако при развитии тяжелых побочных реакций (особенно гипотензии, озноба, лихорадки, одышки, сыпи или бронхоспазма), как при дозе 3, так и 10 мг, следующая суточная доза препарата должна быть такой же и не должна увеличиваться до тех пор, пока переносимость препарата не станет удовлетворительной.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от +2 до +8 °С (в холодильнике).

Не замораживать!

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора | |
|---|---|--|--|
| Алемтузумаб | 0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы. Не встряхивать! | Препарат должен быть использован непосредственно или в течение 8 часов после приготовления | |
| Расходные материалы для разведения и введения | | | |
| Мини-Спайк Хемо V | Интрафикс СэйфСет | Система Инфузомат Спэйс | Инфузомат Спэйс |
|  |  |  |  |

ОФАТУМУМАБ

Торговое наименование: Арзерра

Офатумумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (изотип IgG1), специфически связывающееся с эпитопом, который включает и малую, и большую внеклеточные петли молекулы CD20. Молекула CD20 является трансмембранным фосфопротеином, который экспрессируется на В-лимфоцитах, начиная с пре-В клеток до зрелых В-лимфоцитов, а также на клетках В-клеточных опухолей. В-клеточные опухоли включают хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) (обычно сопровождающийся более низкой степенью экспрессии CD20) и неходжкинские лимфомы (в > 90% опухолей уровень экспрессии CD20 высокий). При связывании с антителом молекула CD20 остается на мембране клетки, не удаляется с ее поверхности (шеддинг) и не поступает внутрь клетки (интернализация).

Связывание офатумумаба с расположенным вблизи мембраны специфическим эпитопом молекулы CD20 вызывает связывание и активацию комплемента на поверхности клетки, что приводит к развитию комплементзависимой цитотоксической реакции и лизису опухолевой клетки. Было показано, что офатумумаб вызывает выраженный лизис клеток, сопровождающийся высоким уровнем экспрессии защитных белков комплемента. Кроме того, связывание офатумумаба вызывает гибель клеток и по механизму антителозависимой клеточной цитотоксичности. Было также показано, что офатумумаб вызывает лизис клеток как с высокой, так и с низкой экспрессией CD20, а также клеток, устойчивых к ритуксимабу.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл препарата содержит:

активное вещество: офатумумаб — 20 мг,

вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат — 6,8 мг; динатрия эдетат — 0,019 мг; полисорбат 80 — 0,2 мг; аргинин — 10 мг; натрия хлорид — 2,98 мг; хлористоводородная кислота — q.s. до pH 5,5; вода для инъекций — q.s. до 1 мл.

Описание

Для упаковки, содержащей инфузионные системы со встроенным фильтром:

от прозрачной до опалесцирующей, от бесцветной до бледно-желтого цвета жидкости.

После фильтрации через прилагаемый встроенный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм видимые частицы должны отсутствовать.

Для упаковки, содержащей инфузионные системы без встроенных фильтров:

от прозрачной до опалесцирующей, от бесцветной до бледно-желтого цвета жидкости. Видимые частицы должны отсутствовать.

Дозы

Рекомендованная доза составляет 300 мг офатумумаба для первого введения и 2000 мг офатумумаба — для всех последующих введений. Схема введения предусматривает 8 последовательных еженедельных введений, а 4–5 недель спустя — 4 последовательных ежемесечных (т. е. через каждые 4 недели) введения.

Правила приготовления раствора

Перед разведением проверить концентрат офатумумаба на предмет наличия в нем частиц и изменения цвета. Не использовать офатумумаб, если его цвет изменен. Концентрат может содержать небольшое количество видимых (прозрачных или беловатых) аморфных частиц офатумумаба. Эти частицы будут удалены фильтрами, входящими в комплект для введения.

Не встряхивать флакон с офатумумабом перед проведением описанной проверки. Не следует смешивать офатумумаб с другими препаратами в емкости для инфузий.

Перед введением концентрат офатумумаба необходимо разводить только в 0,9% растворе натрия хлорида для внутривенного введения в асептических условиях, т.к. он не содержит консервантов.

Доза 300 мг — использовать 3 флакона, по 5 мл во флаконе (суммарно 15 мл):

— из емкости с 0,9% раствором натрия хлорида для внутривенного введения объемом 1 000 мл отобрать и удалить 15 мл;

— из каждого из 3 флаконов с офатумумабом отобрать по 5 мл концентрата (всего 15 мл) и ввести их в емкость объемом 1000 мл;

— **не встряхивать емкость, перемешать содержимое путем осторожного переворачивания.**

Доза 2000 мг из флаконов по 5 мл — использовать 20 флаконов, по 5 мл во флаконе (суммарно — 100 мл).

Доза 2000 мг из флаконов по 50 мл — использовать 2 флакона по 50 мл во флаконе (суммарно — 100 мл).

Для получения дозы 2000 мг:

— из емкости с 0,9% раствором натрия хлорида для внутривенного введения объемом 1000 мл отобрать и удалить 100 мл;

— из каждого из 20 флаконов с офатумумабом отобрать по 5 мл концентрата (всего 100 мл) или из каждого из 2 флаконов с офатумумабом отобрать по 50 мл концентрата (всего — 100 мл) и ввести их в емкость объемом 1000 мл;

— **не встряхивать емкость, перемешать содержимое путем осторожного переворачивания.**

Офатумумаб не следует вводить внутривенно быстро или болюсно. Для внутривенного введения используются прилагаемые к препарату инфузионные системы со встроенными фильтрами.

Приготовленный раствор для инфузий необходимо хранить при температуре не выше 25 °С и использовать в течение 24 ч после приготовления. По истечении этого срока остатки раствора следует уничтожить.

Офатумумаб не следует смешивать или вводить одновременно с другими препаратами или растворами для внутривенного введения. Чтобы этого избежать, перед и после введения офатумумаба необходимо промыть систему для введения 0,9% раствором натрия хлорида.

Длительность инфузии

Офатумумаб необходимо вводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

При первом и втором введении препарат следует вводить в течение 6,5 ч через инфузионную систему или через постоянный катетер.

Если второе введение прошло без развития серьезных нежелательных реакций, остальные введения (3–12) следует проводить в течение 4 ч через инфузионную систему или через постоянный катетер.

Первая и вторая инфузии

Начальная скорость введения препарата должна составлять 12 мл/ч. Во время инфузии скорость следует увеличивать каждые 30 минут до достижения максимальной — 200 мл/ч.

Последующие инфузии

Если предыдущие введения не сопровождались развитием нежелательных реакций (НР), связанных с инфузией офатумумаба, последующие введения проводят с начальной скоростью 25 мл/ч, которую увеличивают каждые 30 минут до достижения максимальной — 400 мл/ч.

Для соблюдения точности скорости введения офатумумаб следует вводить через инфузионный насос (программный режим).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Каких-либо исследований лекарственных взаимодействий между офатумумабом и другими препаратами не проводилось.

При совместном применении офатумумаба с препаратами, обладающими *иммуносупрессивной активностью*, возможно увеличение риска развития инфекционных заболеваний.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Результаты клинических испытаний не содержат каких-либо данных о случаях передозировки офатумумаба.

Особые указания

В связи с риском развития анафилактикоидных реакций, введение офатумумаба следует проводить в условиях немедленной доступности соответствующего реанимационного оборудования и лекарственных средств, необходимых для купирования реакций гиперчувствительности.

Премедикация

За 30 минут — 2 часа до введения офатумумаба больным необходимо провести премедикацию в соответствии со следующей схемой дозирования.

Таблица 1. Премедикация — схемы дозирования

| Номер введения (доза) | Доза ГКС в/в | Доза анальгетика | Доза антигистаминного препарата |
|-----------------------|--|--|---------------------------------|
| 1 (300 мг) | Эквивалентная 100 мг преднизолона | Эквивалентная 1000 мг парацетамола (ацетаминофена) | Эквивалентная 10 мг цетиризина |
| 2 (2000 мг) | Эквивалентная 100 мг преднизолона | Эквивалентная 1000 мг парацетамола (ацетаминофена) | Эквивалентная 10 мг цетиризина |
| 3–8 (2000 мг) | Эквивалентная 0–100 мг преднизолона* | Эквивалентная 1000 мг парацетамола (ацетаминофена) | Эквивалентная 10 мг цетиризина |
| 9 (2000 мг) | Эквивалентная 100 мг преднизолона | Эквивалентная 1000 мг парацетамола (ацетаминофена) | Эквивалентная 10 мг цетиризина |
| 10–12 (2000 мг) | Эквивалентная 50–100 мг преднизолона** | Эквивалентная 1000 мг парацетамола (ацетаминофена) | Эквивалентная 10 мг цетиризина |

* Если второе введение завершается без развития серьезных нежелательных реакций, доза, по усмотрению врача, может быть снижена;

** Если девятое введение завершается без развития серьезных нежелательных реакций, доза, по усмотрению врача, может быть снижена до эквивалентной 50 мг преднизолона.

Условия хранения

При температуре от +2 до +8 °С. **Не замораживать!**

Транспортировать при температуре от +2 до +8 °С. Не замораживать!

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|-----------------------------|---|
| Офатумумаб | 0,9% раствор натрия хлорида | Приготовленный раствор для инфузии необходимо хранить не более 24 ч при температуре не выше 25 °С |

Расходные материалы для разведения и введения

Мини-Спайк Хемо V



Система Инфузомат Спэйс с фильтром Стерификс



Инфузомат Спэйс



ИБРИТУМОМАБ

Торговое наименование: Зевалин

Селективно связывается с В-клетками, продуцирующими CD20 — антиген, находящийся на поверхности злокачественных и нормальных В-лимфоцитов, выделяющийся на стадии созревания клеток (пре-В-лимфоцитов). Во время преобразования В-лимфоцитов в плазматические клетки антиген CD20 утрачивается, поэтому препарат не действует на зрелые, нормальные лимфоциты, также не соединяется с иными лейкоцитами и прочими тканями человеческого организма.

Изотоп иттрий-90 представляет собой излучатель со средней длиной пробега В-частиц в 5 мм, за счет чего убивает клетки-мишени с окружающими их В-пролимфоцитами. Блокировка нормальных В-клеток обеспечивает наиболее эффективное связывание препарата с клетками лимфомы.

Снижение количества нормальных CD20-положительных клеток имеет временный характер — восстановление нормальных В-клеток начинается через 6 месяцев, а к концу 9 месяца количество В-клеток возвращается к пределам нормы.

Лекарственная форма

Набор для приготовления радиофармацевтического раствора для внутривенного введения.

Состав

Набор содержит:

Раствор ибритумомаба тиуксетана (конъюгированные антитела)

2 мл раствора содержат:

активное вещество: ибритумомаба тиуксетана 3,2 мг*

вспомогательные компоненты: натрия хлорид, вода для инъекций

Раствор натрия ацетата

2 мл раствора содержат: натрия ацетата моногидрат, вода для инъекций

Буферный раствор

10 мл раствора содержат: альбумин человеческий, натрия гидрофосфата гептагидрат, калия дигидрофосфат, натрия хлорид, калия хлорид, ДТРА (диэтилтриаминопентауксусная кислота), вода для инъекций.

Флакон для приготовления препарата (пустой)

Описание

Раствор ибритумомаба тиуксетана: прозрачный бесцветный или слегка окрашенный раствор.

Раствор натрия ацетата: прозрачный бесцветный раствор.

Буферный раствор: прозрачный, желтого, коричневатого-желтого или зеленовато-желтого цвета.

Флакон для приготовления препарата: укупоренный пустой стеклянный флакон вместимостью 10 мл.

Инструкция по мечению ибритумомаба иттрием-90

Необходимо применять соответствующие методы асептики и меры предосторожности, связанные с обращением с радиоактивными веществами. В процессе приготовления

* соответственно 2,08 мг/10 мл после мечения ⁹⁰

раствора и при определении радиохимической частоты ибритумомаба тиуксетана, меченного иттрием-90, следует использовать водонепроницаемые перчатки.

Несовместимости ибритумомаба тиуксетана с инфузионными системами не наблюдалось.

Введение радиофармацевтических препаратов создает риск для других людей, облученный внешней радиацией или ее воздействием от биологических жидкостей пациента. По этой причине необходимо соблюдать меры радиационной защиты в соответствии с местными нормативными актами.

Для приготовления Ибритумомаба, меченного иттрием-90, следует использовать стерильный апиrogenный хлорид иттрия-90 вышеуказанного качества. Перед мечением набор компонентов вынимают из холодильника и доводят до комнатной температуры в 25 °С. Резиновые пробки всех флаконов набора, а также флакона с хлоридом иттрия-90, очищают пропитанным спиртом тампоном и оставляют высохнуть на воздухе. Холодный флакон для приготовления препарата из набора помещают за соответствующий защитный экран (пластик со свинцовым покрытием).

Этап 1: Перенос раствора ацетата натрия во флакон для приготовления препарата

С помощью 1-мл стерильного шприца перенести раствор ацетата натрия во флакон для приготовления препарата. Добавляемый объем раствора ацетата натрия в 1,2 раза превышает объем хлорида иттрия-90, который должен быть перенесен на этапе 2.

Этап 2: Перенос хлорида иттрия-90 во флакон для приготовления препарата

В асептических условиях с помощью 1-мл стерильного шприца перенести 1500 МБк хлорида иттрия-90 во флакон для приготовления препарата, в котором уже содержится раствор ацетата натрия, перенесенный на этапе 1. Тщательно перемешать, полностью покрывая внутреннюю поверхность флакона. **Перемешивать посредством переворачивания или перекачивания флакона, не допускать образования пены или взбалтывания раствора.**

Этап 3: Перенос раствора ибритумомаба тиуксетана во флакон для приготовления препарата

С помощью 2-3-мл шприца перенести 1,3 мл раствора ибритумомаба тиуксетана во флакон для приготовления препарата. Тщательно перемешать, полностью покрывая внутреннюю поверхность флакона. **Перемешивать посредством переворачивания или перекачивания флакона, не допускать образования пены или взбалтывания раствора.** Инкубировать раствор хлорида иттрия-90/ацетата натрия/ибритумомаба тиуксетана при комнатной температуре в течение пяти минут. Если период мечения больше шести минут или меньше четырех, то полученное радиоактивное соединение будет неадекватным.

Этап 4: Добавление готового буферного раствора во флакон для приготовления препарата

С помощью 10-мл шприца с широкой перфорированной иглой (18-20G) набрать требуемое количество готового буферного раствора для получения общего объема смеси в 10 мл. После пятиминутной инкубации добавить готовый буферный раствор во флакон для приготовления препарата, завершая инкубацию. Непосредственно перед добавлением буфера удалить из флакона соответствующий объем воздуха для нормализации давления. Осторожно влить готовый буферный раствор по стенке флакона.

Не допускать образования пены, не встряхивать и не взбалтывать смесь. Готовый к применению раствор после мечения иттрием-90 содержит 2,08 мг ибритумомаба тиуксетана в общем объеме 10 мл.

Этап 5: Исследование раствора Ибритумомаба, меченного иттрием-90, на определение его удельной радиоактивности

Радиохимическая чистота данного радиоактивно меченного препарата сохраняется до тех пор, пока в моноклональное антитело включено более 95% иттрия-90. В приготовленном препарате, меченном иттрием-90, перед введением пациенту необходимо определить процент включения радиоактивности.

Любой неиспользованный продукт или отработанный материал следует утилизировать согласно местным требованиям. Загрязненные радиоактивностью материалы должны утилизироваться согласно утвержденным инструкциям как радиоактивные отходы.

Способ применения и дозы

Инфузии должны производиться под тщательным контролем опытного врача при непосредственном наличии полного набора реанимационного оборудования.

Ибритумомаб тиуксетан должен использоваться только после предварительного введения ритуксимаба.

Обзор графика дозирования:

День 1: внутривенная инфузия ритуксимабом в дозе 250 мг/м²

День 7, 8 или 9: внутривенная инфузия ритуксимабом в дозе 250 мг/м² в течение 4 часов.

Внутривенная инъекция раствора ибритумомаба, меченного иттрием-90, более 10 минут следующим образом:

- 0,4 мКи/кг (14,6 МБк/кг) для пациентов с нормальным количеством тромбоцитов;
- 0,3 мКи/кг (11,1 МБк/кг) для рецидивирующих или рефрактерных пациентов с количеством тромбоцитов 100 000 — 148 000 клеток/мм³.

Не лечить пациентов с < 100 000 тромбоцитов/мм³!

Максимальная допустимая доза ибритумомаба, меченного иттрием-90, составляет 32,0 мКи (1184) МБк.

Дозировка терапевтического режима и введение ибритумомаба

День 1

- Премедикация с ацетаминофеном 650 мг перорально и дифенгидраминол 50 мг перорально до инфузии ритуксимаба.

- Вводить ритуксимаб в дозе 250 мг/м² внутривенно, с начальной скоростью 50 мг/ч. При отсутствии реакций на инфузию, увеличивать скорость введения каждые 30 минут с шагом 50 мг/ч до максимума в 400 мг/ч. Не смешивать разбавленный ритуксимаб с другими препаратами.

- Немедленно прекратите введение ритуксимаба при серьезных реакциях на инфузию и прекратите терапевтический режим ибритумомаба.

- Временно замедлить или прервать инфузию ритуксимаба для предотвращения более тяжелых реакций. Если симптомы улучшились, продолжайте инфузию в половину предшествующей скорости.

День 2

- Премедикация с ацетаминофеном 650 мг перорально и дифенгидраминол 50 мг перорально до инфузии ритуксимаба.

- Вводить ритуксимаб в дозе 250 мг/м² внутривенно, с начальной скоростью 100 мг/ч. Увеличивайте скорость на 100 мг/ч каждые 30 минут, до допустимого максимума в 400 мг/ч. Если в первый день лечения случались реакции на ритуксимаб, вводить

ритуксимаб с начальной скоростью 50 мг/ч, увеличивать скорость введения каждые 30 минут с шагом 50 мг/ч до максимума в 400 мг/ч.

■ Вводить инъекцию ибритумомаба, меченного иттрием-90, через свободнотекущую внутривенную линию в течение 4-х часов после завершения инфузии ритуксимаба. **Используйте фильтр 0,22 микрон, встроенный между шприцом и инфузионным портом, с низким связыванием белка. После инъекции промойте линию как минимум 10 мл физраствора.**

— Если количество тромбоцитов $\geq 150,000/\text{мм}^3$, вводите ибритумомаб, меченный иттрием-90 более 10 минут, как внутривенную инъекцию в дозировке 0,4 мКи/кг (14,6 МБк/кг) фактического веса тела.

— Если количество тромбоцитов $\geq 100,000$ но $\leq 149,000/\text{мм}^3$, у рецидивирующих или рефрактерных пациентов, вводите ибритумомаб, меченный иттрием-90, более 10 минут как внутривенную инъекцию в дозировке 0,3 мКи/кг (11,1 МБк/кг) фактического веса тела.

— Не вводить более 32,0 мКи (1184) МБк ибритумомаба, меченного иттрием-90, не смотря на вес тела пациента.

■ Внимательно следите за пациентами, за признаками экстравазации во время инъекции ибритумомаба, меченного иттрием-90. Немедленно прекратите инфузию, и начните ее через другую конечность, если случились признаки экстравазации.

Длительность инфузии

Приготовленный раствор препарата должен вводиться в течение 10 минут путем медленной внутривенной инфузии. Не вводить болюсно. Ибритумомаб тиуксетан, меченный иттрием-90, можно вводить непосредственно в инфузионный катетер. **На участке между пациентом и входным устройством инфузионной системы следует установить фильтр с низкой способностью связывания белка с порами 0,2 или 0,22 мкм.** После инфузии ибритумомаба тиуксетана, меченного иттрием-90, систему следует промыть не менее чем 10 мл раствора хлорида натрия с концентрацией 9 мг/мл (0,9%).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

О взаимодействии с другими медицинскими препаратами не известно. Однако данное лекарственное средство не должно смешиваться с другими лекарственными средствами. Официальных исследований взаимодействия с лекарственными средствами не проводилось. Пациенты не должны получать лечения *ростовыми факторами*, такими как G-CSF (*лейкостим, нейпомакс, филграстим* и т.д.) менее, чем за три недели до лечения ибритумомабом, а также менее чем через две недели после окончания лечения. В рамках клинического исследования было показано, что применение флударабин-содержащих схем за 4 месяца и менее до начала лечения ибритумомабом может повышать риск гематологической токсичности. Безопасность и эффективность иммунизации какими-либо вакцинами, в частности, *живыми вирусными вакцинами*, после терапии ибритумомабом не изучалась.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

В ходе клинических исследований отмечались случаи передозировки ибритумомаба, меченного иттрием-90, при размере дозы 19,2 МБк/кг. Наблюдалась ожидаемая гематологическая токсичность вплоть до 3 или 4 степени. Признаки токсичности у пациентов затем пропадали, и передозировка не вызывала серьезных или летальных последствий.

Специальный антитоксин на случай передозировки ибритумомаба, меченного иттрием-90, не известен. Лечение состоит в отмене препарата и поддерживающей терапии, которая может включать факторы роста. При наличии соответствующей возможности следует назначить пересадку аутологичных стволовых клеток для устранения гематологической токсичности.

Особые указания

Лечение должен осуществлять специалист, имеющий опыт применения радиофармацевтических препаратов. Необходимо применять соответствующие правила асептики, отвечающие требованиям Надлежащей производственной практики (GMP) по фармацевтическим препаратам.

Мониторинг состава крови, коагулограммы.

Женщинам и мужчинам репродуктивного возраста по время приема препарата и в последующие 12 месяцев рекомендуется пользоваться эффективными средствами контрацепции.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от +2 до +8°C (в холодильнике).

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|--|--|
| Ибритумомаб тиуксетан | Раствор натрия ацетата, буферный раствор в составе набора к препарату, 0,9% раствор натрия хлорида Не встряхивать! | Неиспользованный продукт сразу утилизируется |

Расходные материалы для разведения и введения

Шприцы Омнификс 2, 10 мл, иглы Стерикан 18–20 G



Интрафикс СэйфСет + фильтр Стерификс



ИПИЛИМУМАБ

Торговое наименование: Ервой

Ипилимумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом, связывающимся с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным антигеном 4 (CTLA-4). Ипилимумаб представляет собой иммуноглобулин G1 каппа (IgG1κ), который производится методом генной инженерии на выделенной культуре клеток млекопитающих; его приблизительная молекулярная масса составляет 148 кДа.

CTLA-4 является ключевым регулятором активации Т-лимфоцитов. Ипилимумаб является ингибитором CTLA-4. Ипилимумаб блокирует тормозные сигналы каскада CTLA-4 увеличивая количество противоопухолевых Т-хэлперов, которые в свою очередь вызывают рост числа прямых Т-киллеров. Показано, что блокада CTLA-4 также уменьшает регуляторную функцию Т-клеток, что может приводить к усилению иммунного противоопухолевого ответа. Ипилимумаб может селективно уменьшать количество Т-регуляторных клеток в области опухоли, приводя к росту отношения противоопухолевых Т-хэлперов к Т-регуляторам, что способствует гибели опухолевых клеток.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит*:

активное вещество: ипилимумаб 53,5 мг или 213,0 мг;

вспомогательные вещества: трометамола гидрохлорид 33,7 мг или 134,3 мг; натрия хлорид 62,6 мг или 249,0 мг; маннитол 107,0 мг или 426,0 мг; пентетовая кислота 0,42 мг или 1,67 мг; полисорбат 80 1,07 мг или 4,26 мг; натрия гидроксид и хлористоводородная кислота — q.s. до pH 7,0; вода для инъекций — q.s. до 10,7 мл или до 42,6 мл.

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Способ применения и дозы

Препарат должен вводиться под руководством врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний.

Рекомендуемая доза ипилимумаба взрослым составляет 3 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии, вводимой каждые 3 недели. Курс лечения — 4 введения. При переносимости пациент должен получить полный курс лечения (4 дозы) независимо от появлений новых очагов повреждений или роста существующих очагов. Оценка состояния опухоли проводится после окончания полного курса терапии.

Перед каждым введением препарата и на протяжении всего курса лечения препаратом необходимо проводить обследование для выявления иммуноопосредованных нежелательных реакций, в том числе диареи и колитов. Оценка функции печени и щитовидной железы должна проводиться перед началом курса, а также перед каждым введением препарата.

* Фасовка производится с учетом перезакладки в 3,5 мг (0,7 мл) для 10 мл и в 13 мг (2,6 мл) для флакона 40 мл, что необходимо для гарантии полного извлечения заявленной дозировки. Извлекаемое количество ипилимумаба (объем раствора) в одном флаконе — 50 мг (10,0 мл) и 200 мг (40,0 мл) соответственно

Расчет дозы препарата

Расчет дозы препарата для введения производится на кг массы тела пациента; при этом одному пациенту может понадобиться более одного флакона препарата.

Общая доза ипилимумаба в мг = масса тела пациента (в кг), умноженная на прописанную дозу (в мг/кг).

Объем препарата (в мл), необходимый для получения дозы = общая доза (в мг), деленная на 5 (концентрация ипилимумаба составляет 5 мг/мл).

Рекомендации по коррекции дозы препарата

При применении препарата могут возникнуть иммуноопосредованные нежелательные реакции, которые могут потребовать пропуск дозы или отмену препарата и введение высоких доз глюкокортикостероидов. В некоторых случаях может потребоваться дополнительная терапия другими иммунодепрессантами. Снижать дозу препарата не рекомендуется.

Если после введения препарата у пациента наблюдаются иммуноопосредованные побочные реакции умеренной степени или симптоматическая эндокринопатия, запланированное введение следующей по графику дозы препарата следует пропустить.

Для пациентов с полным или частичным исчезновением побочных реакций (степень 0-1) при назначении глюкокортикостероидов (преднизолон или аналогичный препарат) в дозе менее 7,5 мг в сутки, курс лечения ипилимумабом в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели возобновляют. Терапию заканчивают после введения 4-й запланированной дозы либо по истечении 16 недель после введения 1-й дозы препарата.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Не встряхивать флакон перед использованием!

Разбавленный раствор для инфузий готовят в асептических условиях.

Перед введением препарата осмотреть содержимое флакона.

Нельзя вводить препарат при наличии в нем посторонних частиц, а также если раствор стал мутным или его цвет изменился.

Перед введением препарата следует выдержать его при комнатной температуре 5 минут. Препарат может использоваться после разведения стерильным 0,9% раствором натрия хлорида для инфузий или стерильным 5% раствором глюкозы для инфузий до концентрации от 1 до 4 мг/мл. Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий. **Не встряхивать!**

Ипилимумаб совместим со следующими типами оборудования для инфузий:

- стеклянные флаконы, поливинилхлоридные (PVC) и неполивинилхлоридные (поп-PVC) мешки для инфузий;
- поливинилхлоридные (PVC) системы для внутривенного введения;
- полиэфирсульфоновые (размер пор: 0,2-1,2 мкм) и нейлоновые (размер пор: 0,2 мкм) проточные фильтры для инфузионных систем.

Частично использованные флаконы с препаратом должны быть утилизированы согласно местным рекомендациям.

Инструкции по приготовлению и введению препарата

1. Определяют количество флаконов препарата, необходимых для введения, достают их из холодильника и оставляют при комнатной температуре на 5 мин.

2. Удаляют защитную пластиковую крышку с флакона. Пробку флакона протирают стерильной ватой, смоченной в спирте.

3. Переносят необходимый объем препарата (концентрация 5 мг/мл) с помощью стерильного шприца во флакон стерильной инфузионной системы. Разведение проводят с помощью стерильного 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий или стерильного 5% раствора глюкозы для инфузий до концентрации от 1 до 4 мг/мл.

Например, прибавляют 4 части стерильного 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий или стерильного 5% раствора глюкозы для инфузий к одной части препарата в сосуде для инфузий.

4. Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий.

5. С точки зрения микробиологической чистоты, приготовленный раствор должен использоваться немедленно. В противном случае приготовленный раствор можно хранить до 24 часов при температуре от +2 до +8 °С или при комнатной температуре от +20 до +25 °С.

6. Неиспользованный остаток ипилимумаба во флаконе и пустой флакон уничтожить.

Длительность инфузии

Ипилимумаб нельзя вводить в виде быстрой внутривенной инъекции или в виде болюсной инъекции.

После введения каждой дозы ипилимумаба необходимо промыть инфузионную систему стерильным 0,9% изотоническим раствором натрия хлорида для инфузий или стерильным 5% раствором глюкозы для инфузий.

Не смешивать ипилимумаб с другими лекарственными препаратами в одном сосуде для инфузий и не вводить его одновременно с другими препаратами для инфузий.

Препарат должен вводиться в течение 90 минут через стерильную инфузионную систему с низкой способностью связывания белков со стерильным, апирогенным проточным фильтром (размер пор 0,2–1,2 мкм).

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Максимальная переносимая доза ипилимумаба не установлена. В клинических исследованиях использовались дозы препарата до 20 мг/кг включительно; при введении этой дозы очевидных токсических эффектов препарата не было выявлено.

При передозировке лечение должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с возникающими побочными реакциями при тщательном наблюдении за пациентом.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Молекула ипилимумаба представляет собой моноклональное антитело, поэтому он не подвергается метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, осуществляющих метаболизм лекарственных препаратов. Фармакокинетические взаимодействия ипилимумаба с другими лекарственными препаратами маловероятны.

Глюкокортикостероиды: гидрокортизон, кортизон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон

В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия следует избегать применения глюкокортикостероидов перед назначением терапии ипилимумаба. После начала терапии ипилимумабом глюкокортикостероиды и другие иммунодепрессанты

могут применяться для коррекции иммуноопосредованных побочных реакций, вызванных воздействием препарата на иммунную систему. Применение системных глюкокортикостероидов после начала лечения препаратом не влияет на эффективность препарата.

Антикоагулянты: гепарин натрия, надропарин кальция (Фраксипарин), эноксапарин натрия (Клексан), антагонисты витамина К: варфарин, фениндион, аценокумарол (Синтром, Синкумар)

Известно, что антикоагулянты повышают риск желудочно-кишечных кровотечений. В связи с тем, что это одна из побочных реакций препарата, пациенты, одновременно получающие ипилимумаб и антикоагулянты, должны находиться под тщательным наблюдением.

Совместное введение с вемурафенибом

В клинических исследованиях 1 фазы было отмечено бессимптомное повышение активности трансаминаз 3 степени (АЛТ/АСТ в 5 раз превышает верхнюю границу нормы) и концентрации билирубина (общий билирубин в 3 раза превышает верхнюю границу нормы) при совместном применении комбинации ипилимумаба (3 мг/кг) и вемурафениба (960 мг или 720 мг 2 раза в день). Ввиду этого, совместное применение указанных препаратов не рекомендуется.

Пациенты, находящиеся на диете с контролируемым потреблением солей натрия

1 мл ипилимумаба содержит 0,1 ммоль (2,30 мг) натрия, что следует учитывать при назначении пациентам на диете с контролируемым потреблением солей натрия.

Особые указания

Ипилимумаб может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия.

Побочные реакции, обусловленные воздействием на иммунную систему, могут затрагивать желудочно-кишечный тракт, печень, кожу, нервную систему, органы эндокринной системы и другие системы органов. Они могут быть тяжелыми или жизнеугрожающими и развиваются обычно во время терапии, однако отмечены также случаи их появления спустя месяцы после введения последней дозы препарата.

Если не установлена другая этиология, следующие побочные реакции следует считать воспалительными и развившимися в результате применения ипилимумаба: диарея, повышение частоты дефекаций, примесь крови в кале, повышение активности "печеночных" трансаминаз, кожная сыпь, эндокринопатии. Их ранняя диагностика и соответствующее лечение имеют существенное значение для минимизации осложнений, угрожающих жизни пациента.

Для лечения тяжелых побочных реакций, вызванных воздействием на иммунную систему, может быть необходимо системное введение высоких доз глюкокортикостероидов с дополнительным применением иммуносупрессивной терапии или без нее.

Для коррекции побочных реакций ипилимумаба следует применять специально разработанные для этого схемы лечения.

Условия хранения

Хранить при температуре от +2 до +8 °С.

Хранить в защищенном от света месте.

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|---|---|
| Ипилимумаб | 0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы. Не встряхивать! | Приготовленный раствор должен быть использован немедленно! Если необходимо, можно хранить до 24 часов при температуре от +2 до 8 °С или при комнатной температуре от +20 до +25 °С. |

Расходные материалы для разведения и введения

Мини-Спайк Хемо V



Интрапур Инлайн

или Интрафикс Сэйфсет
+ фильтр СтерификсСистема Инфузомат Спэйс
с фильтром Стерификс

Инфузомат Спэйс



ДЕНОСУМАБ

Торговые наименования: Пролиа, Эксджива

Препарат представляет собой моноклональное антитело человека к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κВ (RANKL), который находится на поверхности остеокластов и их предшественников. Препарат, связываясь с лигандом, ингибирует активацию рецептора и, как следствие, ингибирует активацию, образование и продолжительность жизни остеокластов. Таким образом, уменьшается резорбция костей и увеличивается масса и прочность трабекулярного и кортикального слоев кости.

Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения.

Состав

Каждый предварительно заполненный шприц (1 мл) содержит:

активное вещество: деносумаб 60 мг

вспомогательные вещества: сорбитол (Е420) — 47 мг; уксусная кислота ледяная — 1 мг; полисорбат 20—0,1 мг; натрия гидроксид — до pH 5,0–5,5; вода для инъекций — до 1 мл.

Описание

Прозрачная жидкость, от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободная от видимых включений.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения.

Рекомендуемая доза деносумаба, доказавшая свою эффективность – подкожная инъекция 60 мг 1 раз с интервалом в 6 месяцев. Препарат вводится в места наибольшего скопления жировой клетчатки (передняя область бедра, околопупочная зона, задняя область плеча). В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция и витамин D.

Следует оценить раствор перед введением на предмет наличия включений или изменения цвета. Раствор нельзя использовать при помутнении или изменении цвета.

Не встряхивать!

Чтобы избежать дискомфорта в месте введения, следует согреть раствор до комнатной температуры (до 25 °С) перед инъекцией, а затем медленно ввести все содержимое предварительно заполненного шприца. Шприц с остатками препарата утилизировать.

Любые количества неиспользованного препарата или неиспользованные материалы должны быть уничтожены в соответствии с местными требованиями.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами не проводилось.

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

В клинических исследованиях не отмечено случаев передозировки препарата.

В клинических исследованиях вводили дозы деносумаба до 180 мг каждые 4 нед (кумулятивная доза до 1080 мг в 6 мес).

Особые указания

Во время приема препарата рекомендован прием препаратов кальция и витамина D. Рекомендуется контроль концентрации кальция у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии.

У пациентов, получающих деносуаб, могут развиваться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. Пациентов следует проинструктировать о необходимости незамедлительно обратиться за медицинской помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки.

У пациентов с распространенным раком, получавших 120 мг деносуаба каждые 4 нед, сообщалось о развитии случаев остеонекроза челюсти. Рекомендуется осмотр полости рта и профилактический осмотр у стоматолога перед началом терапии у пациентов группы риска развития остеонекроза челюсти.

Лица с аллергией на латекс не должны касаться резинового колпачка иглы (производное латекса).

Исследований влияния на способность к вождению автотранспортных средств и управлению механизмами не проводилось.

Условия хранения

При температуре от +2 до +8 °С. **Не замораживать!**

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света. **Не встряхивать!**

После изъятия из холодильника деносуаб может храниться при комнатной температуре не выше +25° С в оригинальной упаковке не более 30 дней.

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора | Расходные материалы для разведения и введения |
|--|-----------------|--|--|
| Деносуаб | Не встряхивать! | Неиспользованный продукт сразу утилизируется | Препарат содержится в готовом виде в одноразовом предварительно заполненном шприце |



ДАРАТУМУМАБ

Торговое наименование: Дарзалекс

Даратумумаб является человеческим моноклональным антителом иммуноглобулина G1 каппа (IgG1κ) против CD38-антигена. Даратумумаб продуцируется в клеточной линии яичника китайского хомячка с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Молекулярная масса даратумумаба составляет приблизительно 148 кДа.

Моноклональное антитело иммуноглобулина G1κ связывает CD38 гликопротеин, тем самым ингибирует рост миелоидных клеток, которые экспрессируют CD38, и в результате вызывает апоптоз опухолевых клеток. Индуцирует иммуноопосредованный лизис опухолевых клеток.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл.

По 5,0 или 20,0 мл концентрата во флаконе из стекла I типа, укупоренном пробкой из бромбутилового каучука и алюминиевым колпачком с защитным диском из пластмассы.

Состав

1 мл концентрата содержит:

действующее вещество: даратумумаб — 20 мг;

вспомогательные вещества: уксусная кислота ледяная — 0,186 мг, натрия ацетата тригидрат — 2,967 мг, натрия хлорид — 3,506 мг, маннитол — 25,500 мг, полисорбат-20 — 0,400 мг, вода для инъекций — до 1,0 мл.

Описание

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная жидкость или жидкость с коричневатым или коричневато-желтоватым, или желтоватым оттенком.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Раствор для инфузий требуется приготовить, соблюдая требования асептики, следующим образом:

- На основании массы тела необходимо вычислить требуемую дозу (мг) и общий объем (мл) даратумумаба, а также необходимое количество флаконов препарата.

- Проверить цвет даратумумаба (он должен быть от бесцветного до желтого).

Не допускается использование раствора с изменением окрашивания, сильным помутнением или появлением инородных частиц.

- Соблюдая требования асептики необходимо извлечь из инфузионного пакета/контейнера объем 0,9% раствора хлорида натрия, который равен требуемому объему даратумумаба.

- Извлечь необходимое количество даратумумаба и развести его до нужного объема путем добавления в инфузионный пакет/контейнер с 0,9% раствором хлорида натрия. Инфузионные пакеты/контейнеры должны быть изготовлены из поливинилхлорида (ПВХ), полипропилена (ПП), полиэтилена (ПЭ) или смеси полиолефинов (полиэтилена с полипропиленом). Препарат требуется разводить в асептических условиях. Неиспользованную часть препарата из флакона необходимо утилизировать.

- Аккуратно перевернуть пакет/контейнер для перемешивания раствора.

Не встряхивать! Встряхивание или замораживание запрещено.

▪ После разведения инфузионный пакет/контейнер допускается хранить при температуре от +2 до +8 °С в защищенном от света месте не более 24 часов. Перед применением пакет/контейнер должен нагреться до комнатной температуры, после чего следует немедленно использовать приготовленный раствор, поскольку **даратумумаб не содержит консервантов**. С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно. В случае, если препарат не был использован незамедлительно, ответственность за соблюдение сроков и условий хранения после вскрытия до применения несет медицинский персонал.

▪ **Перед введением парентеральные препараты необходимо осматривать на предмет содержания инородных частиц и изменения окраски** (если это позволяет характер раствора и упаковки). Разведенные растворы могут содержать очень небольшие прозрачные или белые белковые частицы, поскольку даратумумаб является белковым препаратом. Не допускается использование раствора с изменением окрашивания, сильным помутнением или появлением инородных частиц.

▪ **Разведенный раствор требуется вводить при помощи внутривенной инфузии с использованием набора для инфузий с регулятором скорости потока и встроенным стерильным апиrogenным полиэфирсульфоновым фильтром (диаметр пор 0,22–0,2 мкм) с низким связыванием с белками**. Необходимо использовать наборы для инфузий из полиуретана, полибутадиена, поливинилхлорида, полипропилена или полиэтилена.

▪ Инфузию следует завершить в течение 15 часов.

▪ Не допускается хранение неиспользованной части раствора для инфузий с целью дальнейшего применения. Любой неиспользованный препарат или отходы после его применения необходимо утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

▪ Не следует выполнять инфузию препарата даратумумаб одновременно с другими лекарственными средствами в одну и ту же внутривенную магистраль.

Длительность инфузии

Даратумумаб вводится внутривенно медленно, с начальной скоростью 50 мл/ч, постепенно увеличивая на 50 мл каждый час, доводя до максимальной — 200 мл/ч, в дозировке 16 мг/кг массы тела. Схема лечения определяется индивидуально, при этом должна быть обеспечена надлежащая поддержка на случай развития инфузионных реакций.

Препараты, применяемые до инфузии

С целью снижения риска возникновения инфузионных реакций все пациенты должны получать комбинацию следующих препаратов примерно за 1 час до каждой инфузии даратумумаба:

▪ кортикостероиды внутривенно (метилпреднизолон 100 мг или эквивалентная доза другого кортикостероида со средней или длительной продолжительностью действия)

▪ пероральный жаропонижающий препарат (парацетамол в дозе 650–1000 мг)

▪ пероральный или внутривенный антигистаминный препарат (дифенгидрамин в дозе 25–50 мг или эквивалентный препарат).

После второй инфузии по усмотрению врача допускается снижение дозы кортикостероидов (60 мг метилпреднизолона внутривенно).

Препараты, применяемые после инфузии

Для профилактики отсроченных инфузионных реакций всем пациентам следует принимать кортикостероиды перорально (20 мг метилпреднизолона или эквивалентная доза другого кортикостероида) на первый и второй день после каждой инфузии.

Кроме того, пациентам с обструктивными заболеваниями легких в анамнезе следует рассмотреть необходимость применения после каждой инфузии короткодействующих и длительнодействующих бронходилататоров либо ингаляционных кортикостероидов. Если после первых четырех инфузий у пациента не отмечается никаких значимых инфузионных реакций, то препараты, применяемые после инфузии, могут быть отменены по усмотрению врача.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Клинически значимых взаимодействий не описано.

Симптомы передозировки и меры по оказанию помощи при передозировке

Случаев передозировки в клинических исследованиях не зарегистрировано. В исследованиях пациентам вводили дозы до 24 мг/кг, при этом максимальная переносимая доза не была достигнута.

В настоящее время отсутствует известный специфичный антидот для даратумумаба. В случае возникновения передозировки за пациентом следует наблюдать с целью выявления любых жалоб или симптомов. В случае их выявления требуется немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию

Особые указания

Лицам репродуктивного возраста во время лечения, а также в течение 6 недель (женщины) и 4 месяцев (мужчины) после его окончания рекомендуется пользоваться надежными методами контрацепции.

Инфузионные реакции

Даратумумаб может вызвать сильные инфузионные реакции примерно у половины всех пациентов, чаще всего во время первой инфузии, но также могут возникать с последующими инфузиями. Почти все реакции возникали во время инфузии или в течение 4 часов после ее завершения.

Инфузионные реакции включали бронхоспазм, гипоксию, одышку, гипертонию, отек гортани и отек легких, а также заложенность носа, кашель, раздражение горла, озноб, рвоту и тошноту. Менее распространенными симптомами были хрипы, аллергический ринит, пирексия, дискомфорт в груди, зуд и гипотония.

Рекомендуется премедикация антигистаминными препаратами, жаропонижающими средствами и кортикостероидами. Необходимо прерывание инфузии даратумумаба при развитии инфузионной реакции любой степени тяжести. Необходимо прекратить лечение даратумумабом при развитии опасных для жизни реакций. Для пациентов с реакциями 1, 2 или 3 степени тяжести рекомендуется уменьшить скорость инфузии при повторном введении.

Чтобы снизить риск отсроченных инфузионных реакций, всем пациентам необходим прием пероральных кортикостероидов после инфузии даратумумаба. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких могут потребовать назначение дополнительной постинфузионной терапии (бронходилататоры короткого и длительного действия и ингаляционные кортикостероиды) для профилактики респираторных осложнений.

Условия хранения

При температуре от +2 до +8 °C в защищенном от света месте. **Не встряхивать! Не замораживать.**

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|--|--|
| Даратумумаб | 0,9% раствор натрия хлорида. Не встряхивать! | Приготовленный раствор должен быть использован сразу! После разведения инфузионный пакет/контейнер допускается хранить при температуре от +2 °С до +8 °С в защищенном от света месте не более 24 ч. |

Расходные материалы для разведения и введения

Мини-Спайк Хемо V



Интрапур Инлайн



или Интрафикс Сэйфсет + фильтр Стерификс



Эксадроп



Система Инфузомат Спэйс с фильтром Стерификс



Инфузомат Спэйс



3 | МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА – ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА АТЕЗОЛИЗУМАБ

Торговое наименование: Тецентрик

Гуманизированное моноклональное антитело из класса иммуноглобулинов G1 (IgG1) с видоизмененным Fc-фрагментом, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Таким образом, атезолизумаб способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1 подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого иммунитета. Атезолизумаб не затрагивает взаимодействие рецептора PD-1 с лигандом PD-L2.

Блокада рецептора PD-L1 у мышей с генетически родственными моделями опухолей приводит к уменьшению опухолевого роста.

При связывании лиганда PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1, также называемого PD-1) с рецепторами PD-1 и B7.1, находящимися на Т-лимфоцитах, происходит угнетение цитотоксической активности Т-лимфоцитов. Данное угнетение происходит посредством ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и продукции цитокинов. PD-L1 может экспрессироваться на опухолевых клетках и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках и участвовать в подавлении противоопухолевого иммунного ответа в микроокружении опухоли.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 флакон содержит:

действующее вещество: атезолизумаб – 1200 мг;

вспомогательные вещества: L-гистидин – 62,0 мг, уксусная кислота ледяная – 16,5 мг, сахара – 821,6 мг, полсорбат 20 – 8,0 мг, вода для инъекций до 20 мл.

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Правила приготовления и особенности введения препарата

Рекомендуемая доза атезолизумаба составляет 1200 мг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели.

Разведение атезолизумаба должно проводиться медицинским персоналом в асептических условиях. **Препарат не содержит консервантов, каждый флакон предназначен для однократного использования.**

- Отобрать 20 мл атезолизумаба из флакона. **Не встряхивать!**
- Развести препарат в инфузионном пакете из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена (ПЭ) или полиолефина, содержащем 250 мл 0,9% стерильного раствора натрия хлорида для инъекций. После разведения препарата 1 мл полученного раствора содержит около 4,4 мг атезолизумаба (1200 мг/270 мл).

Разбавлять необходимо только 0,9% стерильным раствором хлорида натрия для инъекций.

▪ Инфузионный пакет осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая при этом пенообразования. Не встряхивать! Приготовленный раствор для инфузий должен использоваться сразу после его приготовления.

▪ Раствор перед использованием следует визуально проверить на наличие частиц и изменение цвета. В случае обнаружения частиц или изменения цвета раствор использовать нельзя.

С точки зрения микробиологической чистоты раствор для инфузий должен быть использован сразу после приготовления. В исключительных случаях готовый раствор может храниться не более 24 часов при температуре от +2 до +8 °С или 8 часов при комнатной температуре ($\leq +30$ °С). Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью пользователя.

Совместимость

Атезолизумаб совместим с инфузионными пакетами из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена (ПЭ) или полиолефина, а также с мембранами инфузионных фильтров из полиэфирсульфона или полисульфона, инфузионными системами и другими приспособлениями для инфузий из ПВХ, ПЭ, полибутадиена или полиэфируретана.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата атезолизумаб в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с требованиями лечебного учреждения. Следует строго соблюдать следующие пункты в отношении использования и утилизации шприцев и других острых медицинских предметов: никогда не использовать повторно иглы и шприцы; все использованные иглы и шприцы следует поместить в контейнер для острых отходов (одноразовый контейнер, устойчивый к прокалыванию).

Длительность инфузии

Атезолизумаб необходимо вводить только в виде внутривенной инфузии под тщательным наблюдением опытного медицинского работника.

Вводить атезолизумаб струйно или болюсно нельзя.

Первую дозу атезолизумаба необходимо вводить в течение 60 минут. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно вводить в течение 30 минут.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Отдельных фармакокинетических исследований взаимодействия атезолизумаба с другими лекарственными средствами не проводилось.

Поскольку атезолизумаб выводится посредством катаболизма, метаболического лекарственного взаимодействия не ожидается.

Перед применением атезолизумаба следует избегать использования системных глюкокортикостероидов или иммунодепрессантов из-за их потенциального влияния на фармакодинамическую активность и эффективность атезолизумаба. Тем не менее, после начала терапии атезолизумабом системные глюкокортикостероиды или другие иммунодепрессанты могут использоваться для лечения нежелательных реакций со стороны иммунной системы.

Особые указания

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата и номер серии.

Иммуноопосредованный пневмонит

В ходе клинических исследований атезолизумаба наблюдались случаи пневмонита, в том числе с летальным исходом.

Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет возникновения признаков и симптомов пневмонита.

В случае развития пневмонита 2-й (умеренной) степени тяжести следует приостановить терапию атезолизумабом и начать терапию преднизолоном (или его эквивалентом) в дозе 1-2 мг/кг в сутки перорально. После того, как выраженность симптомов пневмонита уменьшилась до \leq 1-й (легкой) степени тяжести, следует постепенно снижать дозу глюкокортикостероидов на протяжении \geq 1 месяца. Терапию атезолизумабом можно возобновить, если выраженность пневмонита уменьшится до \leq 1-й (легкой) степени тяжести в течение 12 недель, а доза глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента перорально) будет снижена до \leq 10 мг в сутки. При развитии пневмонита 3-й (тяжелой) или 4-й (жизнеугрожающей) степени тяжести терапию атезолизумабом следует отменить и не возобновлять в дальнейшем.

Иммуноопосредованный гепатит

В клинических исследованиях атезолизумаба наблюдались случаи гепатита, в том числе с летальным исходом.

Необходимо тщательно отслеживать возникновение признаков и симптомов гепатита. Следует мониторировать активность аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровень билирубина до начала терапии атезолизумабом и периодически в ходе лечения. У пациентов с отклонениями функциональных показателей печени (ФПП), выявленными на исходном уровне, следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего лечения. Если отклонения ФПП 2-й степени тяжести (АЛТ или АСТ $>$ 3–5 \times ВГН или уровень билирубина $>$ 1,5–3 \times ВГН) сохраняются более 5–7 дней, следует приостановить лечение атезолизумабом и начать лечение преднизолоном или его эквивалентом в дозе 1–2 мг/кг в сутки перорально. После того, как результаты ФПП улучшатся до \leq 1-й степени, необходимо снижать дозу глюкокортикостероидов на протяжении \geq 1 месяца. Терапию атезолизумабом можно возобновить, если выраженность явления уменьшится до \leq 1-й степени тяжести в течение 12 недель, а доза глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента перорально) будет снижена до \leq 10 мг в сутки. В случае развития гепатита 3-й или 4-й степени тяжести (АЛТ или АСТ $>$ 5,0 \times ВГН или уровень билирубина в крови $>$ 3 \times ВГН), терапию атезолизумабом следует отменить и не возобновлять в дальнейшем.

Иммуноопосредованный колит

В клинических исследованиях атезолизумаба наблюдались случаи диареи, колита.

За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков/симптомов колита.

Следует приостановить терапию атезолизумабом в случае развития диареи 2-й (умеренной) или 3-й (тяжелой) степени тяжести (увеличение кратности стула \geq 4 раз в день) или клинически выраженного колита. Если развились диарея или колит 2-й степени тяжести, и симптомы сохраняются или проявляются волнообразно в течение $>$ 5 дней, необходимо начать терапию преднизолоном перорально или его эквивалентом в дозе

1–2 мг/кг в сутки. Диарею или колит 3–й (тяжелой) степени тяжести следует купировать применением глюкокортикостероидов внутривенно (метилпреднизолон или его эквивалент в дозе 1–2 мг/кг в сутки). После улучшения состояния следует применять пероральные глюкокортикостероиды (преднизолон или его эквивалент 1–2 мг/кг в сутки). При уменьшении выраженности симптомов до \leq 1–й степени, следует постепенно снижать дозу глюкокортикостероидов на протяжении \geq 1 месяца. Терапию атезолизумабом можно возобновить, если выраженность явления уменьшится до \leq 1–й степени в течение 12 недель, а доза глюкокортикостероидов (преднизолон или его эквивалента) перорально будет снижена до \leq 10 мг в сутки. При развитии диареи или колита 4–й степени тяжести (жизнеугрожающей), следует оказать неотложную помощь, а терапию атезолизумабом отменить и не возобновлять в дальнейшем.

Иммунооосредованные эндокринопатии

В ходе клинических исследований атезолизумаба наблюдались случаи гипотиреоза, гипертиреоза, гипопизита, надпочечниковой недостаточности и сахарного диабета 1–го типа, включая диабетический кетоацидоз.

За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков и симптомов эндокринопатий.

Требуется наблюдение за изменениями функции щитовидной железы до начала терапии атезолизумабом и периодически в ходе лечения. У пациентов с отклонениями функциональных показателей щитовидной железы на исходном уровне следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего лечения. Пациенты с бессимптомными отклонениями функциональных показателей щитовидной железы могут получать терапию атезолизумабом. При клинически выраженном гипотиреозе следует приостановить терапию атезолизумабом и при необходимости начать заместительную терапию тиреоидным гормоном. Изолированный гипотиреоз можно контролировать с помощью заместительной терапии без применения глюкокортикостероидов. В случае клинически выраженного гипертиреоза следует приостановить терапию атезолизумабом и при необходимости начать лечение тиреостатическим препаратом (например, метимазолом). Терапию атезолизумабом можно возобновить после установления контроля над симптомами и улучшения функции щитовидной железы.

При клинически выраженной надпочечниковой недостаточности следует приостановить терапию атезолизумабом и начать лечение метилпреднизолоном внутривенно или его эквивалентом в дозе 1–2 мг/кг в сутки. После снижения выраженности симптомов необходимо продолжить терапию преднизолоном или его эквивалентом перорально в дозе 1–2 мг/кг в сутки. После того, как выраженность симптомов уменьшится до \leq 1–й степени, следует постепенно снижать дозу глюкокортикостероидов на протяжении \geq 1 месяца. Терапию атезолизумабом можно возобновить, если выраженность явления уменьшится до \leq 1–й степени в течение 12 недель, а доза глюкокортикостероидов (преднизолон или его эквивалента) будет снижена до \leq 10 мг в сутки перорально и (в случае необходимости проведения заместительной терапии) будет достигнуто стабильное состояние пациента на фоне заместительной терапии.

При развитии гипопизита 2–й или 3–й степени тяжести терапию атезолизумабом необходимо прервать и начать лечение глюкокортикостероидами (1–2 мг/кг/сут метилпреднизолон или его аналога, внутривенно). При необходимости также следует начать заместительную гормональную терапию. После улучшения клинических симптомов следует продолжить терапию преднизолоном или его аналогами в дозе 1–2 мг/кг/сут. При

снижении тяжести симптомов до ≤ 1 -й степени дозу глюкокортикостероидов необходимо постепенно уменьшать на протяжении ≥ 1 месяца. Терапия атезолизумабом может быть возобновлена после снижения тяжести явления до ≤ 1 -й степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг перорально в сутки; при этом состояние пациента должно оставаться стабильным на заместительной терапии (если она была необходима).

При возникновении гипофизита 4-й степени тяжести терапию атезолизумабом следует полностью прекратить.

При развитии сахарного диабета 1-го типа следует начать лечение инсулином. При гипергликемии ≥ 3 -й степени тяжести (уровень глюкозы натощак > 250 мг/дл) следует приостановить терапию атезолизумабом. Терапия может быть возобновлена при достижении метаболического контроля на фоне заместительной терапии инсулином.

Иммуноопосредованный менингоэнцефалит

В ходе клинических исследований атезолизумаба наблюдались случаи (менингита/энцефалита).

За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков и симптомов менингита или энцефалита.

Применение атезолизумаба следует прекратить и не возобновлять в дальнейшем при развитии менингита или энцефалита любой степени тяжести. Следует начать лечение метилпреднизолоном внутривенно или его эквивалентом в дозе 1–2 мг/кг в сутки. После улучшения состояния пациента следует перейти на пероральный прием преднизолона или его эквивалента в дозе 1–2 мг/кг в сутки. Если выраженность симптомов уменьшается до ≤ 1 -й степени, следует постепенно снижать дозу глюкокортикостероидов на протяжении ≥ 1 месяца.

Иммуноопосредованные нейропатии

В ходе клинических исследований атезолизумаба наблюдались случаи миастенического синдрома/злокачественной миастении или синдрома Гийена-Барре, которые могли иметь угрожающий жизни характер.

За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения симптомов моторной и сенсорной нейропатии.

Терапию атезолизумабом следует прекратить и не возобновлять в дальнейшем при развитии миастенического синдрома/злокачественной миастении или синдрома Гийена-Барре любой степени тяжести. Следует рассмотреть возможность терапии системными глюкокортикостероидами (преднизолоном перорально или его эквивалентом) в дозе 1–2 мг/кг в сутки.

Иммуноопосредованный панкреатит

В клинических исследованиях атезолизумаба отмечались случаи панкреатита, включая повышение активности амилазы и липазы сыворотки.

За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков и симптомов развития острого панкреатита.

При повышении активности сывороточной амилазы или липазы ≥ 3 -й степени тяжести ($> 2,0 \times$ ВГН) или развитии панкреатита 2-й или 3-й степени тяжести следует приостановить лечение атезолизумабом и начать лечение метилпреднизолоном внутривенно или его эквивалентом в дозе 1–2 мг/кг в сутки. После уменьшения выраженности симптомов необходимо продолжать лечение преднизолоном или его эквивалентом перорально

в дозе 1–2 мг/кг в сутки. Терапию атезолизумабом можно возобновить, если активность сывороточной амилазы и липазы снизится до ≤ 1 -й степени в течение 12 недель или после разрешения симптомов панкреатита, а доза глюкокортикостероидов (преднизолон или его эквивалента перорально) будет снижена до ≤ 10 мг в сутки. При развитии панкреатита 4-й степени или рецидива панкреатита любой степени тяжести терапию атезолизумабом следует прекратить и не возобновлять в дальнейшем.

Инфузионные реакции

В ходе клинических исследований атезолизумаба наблюдались случаи инфузионных реакций (ИР).

У пациентов с ИР 1-й или 2-й степени тяжести следует уменьшить скорость инфузии или прервать введение препарата. Пациентам с ИР 3-й или 4-й степени тяжести терапию атезолизумабом следует прекратить и не возобновлять в дальнейшем. Пациенты с ИР 1-й или 2-й степени тяжести могут продолжать терапию атезолизумабом под тщательным наблюдением. **Следует рассмотреть целесообразность проведения премедикации с помощью антипиретиков и антигистаминных препаратов.**

Условия хранения

Хранить при температуре от +2 до +8 °С в картонной пачке для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте.

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|---|--|
| Атезолизумаб | Стерильный 0,9% раствор натрия хлорида. Не встряхивать! | Приготовленный раствор должен быть использован сразу после приготовления! Готовый раствор может храниться не более 24 часов при температуре от +2 до +8 °С или 8 часов при комнатной температуре ($< +30$ °С). |

Расходные материалы для разведения и введения

Мини-Спайк Хемо V



Интрапур Инлайн



или Интрафикс Сэйфсет + фильтр Стерификс



НИВОЛУМАБ

Торговое наименование: Опдиво

Человеческое моноклональное антитело — IgG4 с приблизительной молекулярной массой 146 кДа.

Блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2).

PD-1-рецептор является негативным регулятором активности Т-клеток. Связывание PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые способны экспрессироваться клетками опухолей или иными клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Ниволумаб потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2. В исследованиях на мышинных моделях блокирование активности PD-1 приводило к уменьшению роста опухоли.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий:

Состав

1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит*:

активное вещество: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг,

вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат 27,6 мг или 62,9 мг; натрия хлорид 13,7 мг или 31,2 мг; маннитол 141,0 мг или 321,0 мг; пентетовая кислота 0,0376 мг или 0,0856 мг; полисорбат 80 0,940 мг или 2,14 мг; натрия гидроксид и кислота хлористоводородная — q.s. до pH 6,0; вода для инъекций — q.s. до 4,7 мл или до 10,7 мл.

Описание

Прозрачный или опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Правила приготовления и особенности введения препарата

Не встряхивать флакон перед использованием!

Разбавленный раствор для инфузии готовят в асептических условиях.

Перед введением препарата осмотреть содержимое флакона.

Нельзя вводить препарат при наличии в нем посторонних частиц, а также если раствор стал мутным или его цвет изменился.

Перед введением препарата следует выдержать его при комнатной температуре 5 минут.

Ниволумаб может использоваться после разведения стерильным 0,9% раствором натрия хлорида для инфузий или стерильным 5% раствором декстрозы для инфузий до концентрации от 1 до 10 мг/мл. Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий.

Ниволумаб совместим со следующими типами оборудования для инфузий:

- стеклянные флаконы, поливинилхлоридные (PVC) и полиолефиновые мешки для инфузий;
- поливинилхлоридные (PVC) системы для внутривенного введения;
- полиэфиросульфоновые (размер пор: 0,2–1,2 мкм) и нейлоновые (размер пор: 0,2 мкм) проточные фильтры для инфузионных систем.

* Фасовка производится с учетом перезакладки в 0,7 мл, что необходимо для гарантии полного извлечения заявленной дозировки. Извлекаемое количество ниволумаба (объем раствора) в одном флаконе — 40 мг (4,0 мл) и 100 мг (10,0 мл) соответственно.

Частично использованные флаконы с препаратом должны быть утилизированы согласно местным рекомендациям.

Инструкции по приготовлению и введению препарата

1. Дозировка препарата определяется как мг/кг. На основании дозы, выписанной пациенту, определяют количество флаконов препарата, необходимых для введения. Для одного пациента может потребоваться более 1 флакона для приготовления разовой дозы для введения.

2. Удаляют защитную пластиковую крышку с флакона. Пробку флакона протирают стерильной ватой, смоченной в спирте.

3. Переносят необходимый объем препарата (концентрация 10 мг/мл) с помощью стерильного шприца во флакон стерильной инфузионной системы. Разведение проводят с помощью стерильного 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий или стерильного 5% раствора декстрозы для инфузий до концентрации от 1 до 10 мг/мл.

4. Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий. **Не встряхивать!**

5. **Перед введением необходимо провести визуальный контроль приготовленного раствора препарата на наличие механических включений и изменение цвета.** Раствор ниволумаба представляет собой прозрачный или опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

6. Не допускается использование флакона в случае, если раствор мутный, изменил окраску или содержит посторонние механические включения, отличающиеся от матово-белых белковых частиц. **Флакон не следует встряхивать.**

7. С точки зрения микробиологической чистоты, приготовленный раствор должен использоваться немедленно. В противном случае приготовленный раствор можно хранить в защищенном от света месте до 24 часов при температуре от +2 до +8 °C (из указанных 24 часов раствор препарата может находиться при комнатной температуре (от +20 до +25 °C) и дневном освещении в течение не более чем 4-х часов, включая время необходимое для введения препарата).

8. Неиспользованный остаток ниволумаба во флаконе и пустой флакон уничтожить.

Длительность инфузии

Препарат должен вводиться под руководством врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний.

Препарат нельзя вводить в виде быстрой внутривенной инъекции или в виде болюсной инъекции.

После введения каждой дозы ниволумаба необходимо промыть инфузионную систему стерильным 0,9% изотоническим раствором натрия хлорида для инфузий или стерильным 5% раствором декстрозы для инфузий.

Не смешивать ниволумаб с другими лекарственными препаратами в одном флаконе или системе для инфузий и не вводить его одновременно с другими препаратами для инфузий.

Препарат должен вводиться в течение 60 минут через стерильную инфузионную систему с низкой способностью связывания белков со стерильным, апиrogenным проточным фильтром (размер пор 0,2–1,2 мкм).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Ниволумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело. Ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба.

В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия следует избегать применения системных ГКС (гидрокортизон, кортизон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) и других иммунодепрессантов перед назначением терапии ниволумабом. После начала терапии ниволумабом ГКС и другие иммунодепрессанты могут применяться для коррекции иммуноопосредованных побочных реакций, вызванных воздействием ниволумаба на иммунную систему. Применение системных ГКС после начала лечения ниволумабом не снижает его эффективность.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Случаев передозировки выявлено не было.

При передозировке лечение должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с возникающими побочными реакциями при тщательном наблюдении за пациентом.

Особые указания

Ниволумаб может вызывать тяжелые, в т.ч. с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Пациенты должны находиться под непрерывным контролем (как минимум 5 мес после введения последней дозы), т.к. нежелательные реакции, обусловленные воздействием ниволумаба, могут развиваться в любой момент во время применения или после отмены терапии. При подозрении на развитие иммуноопосредованной нежелательной реакции должна быть проведена адекватная оценка для подтверждения или исключения иной этиологии. Основываясь на тяжести нежелательной реакции, применение ниволумаба должно быть прекращено с возобновлением или без назначения ГКС.

В случае проведения иммуносупрессивной терапии ГКС, предназначенной для устранения нежелательных реакций, после улучшения состояния снижение дозы ГКС проводят медленно, в течение по меньшей мере 1 мес. Быстрое снижение дозы может привести к ухудшению тяжести или рецидиву нежелательных реакций. Иммуносупрессивная терапия препаратами, отличными от ГКС, назначается в случае наступления ухудшения или отсутствия улучшения при применении ГКС.

Применение ниволумаба следует прекратить во время получения пациентом иммуносупрессивной дозы ГКС или проведения иммуносупрессивной терапии.

Ниволумаб должен быть отменен при любых рецидивирующих иммуноопосредованных нежелательных реакциях от средней до тяжелой степени и отменен без возобновления при тяжелом иммуноопосредованном пневмоните и иммуноопосредованном гепатите, а также жизнеугрожающих иммуноопосредованных нежелательных реакциях.

Инфузионные реакции

Во время клинических исследований отмечались случаи тяжелых инфузионных реакций. В случае развития тяжелых инфузионных реакций введение ниволумаба должно быть прекращено с назначением соответствующей лекарственной терапии. Пациенты

Таблица 2. Отмена или пропуск дозы ниволумаба

| Иммуноопосредованные нежелательные реакции | Тяжесть | Модификация лечения |
|---|---|---|
| Иммуноопосредованный пневмонит | 2 степень тяжести пневмонита | Прекратить прием ниволумаба до исчезновения симптомов, положительной рентгенологической динамики и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами |
| | 3 или 4 степени тяжести пневмонита | Отмена ниволумаба без возобновления |
| Иммуноопосредованный колит | 2 или 3 степень тяжести диареи или колита | Прекратить прием ниволумаба до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами |
| | 4 степень тяжести диареи или колита | Отмена ниволумаба без возобновления |
| Иммуноопосредованный гепатит | 2 степень тяжести повышения активности аспартагаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) или уровня общего билирубина | Прекратить прием ниволумаба до возвращения лабораторных показателей к исходному уровню и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами |
| | 3 или 4 степень тяжести повышения активности АСТ, АЛТ или уровня общего билирубина | Отмена ниволумаба без возобновления |
| Иммуноопосредованные нефрит и почечная дисфункция | 2 или 3 степень тяжести повышения уровня креатинина | Прекратить прием ниволумаба до возвращения уровня креатинина к исходному уровню купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами |
| | 4 степень тяжести повышения уровня креатинина | Отмена ниволумаба без возобновления |
| Иммуноопосредованная эндокринопатия | Симптоматическая эндокринопатия 2 или 3 степени (включая гипотиреоз, гипертиреоз, гипопизит, недостаточность коры надпочечников и диабет) | Прекратить прием ниволумаба до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами (в случае необходимости снятия симптомов острого воспаления). Прием ниволумаба должен быть продолжен в случае проведения гормонозаместительной терапии вплоть до тех пор, пока есть симптомы |
| | <ul style="list-style-type: none"> ■ Гипопизит 4 степени тяжести ■ Недостаточность коры надпочечников 4 степени тяжести | Отмена ниволумаба без возобновления |
| Иммуноопосредованная сыпь | Сыпь 3 степени тяжести | Прекратить прием ниволумаба до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами. |
| | Сыпь 4 степени тяжести | Отмена ниволумаба без возобновления |
| Прочие иммуноопосредованные нежелательные реакции | 3 степень тяжести | Прекратить прием ниволумаба до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами |
| | <ul style="list-style-type: none"> ■ 4 степень тяжести ■ Повторяющаяся 3-я степень тяжести ■ 2 или 3 степень тяжести при сохранении реакций несмотря на приостановку лечения или при невозможности снизить суточную дозу глюкокортикостероидов до эквивалентной 10 мг преднизона | Отмена ниволумаба без возобновления |

Примечание: степень токсичности соответствует общей терминологии критериев нежелательных явлений Национального института рака, Версия 4.0 (NCI-CTCAE v4)

с легкой или умеренной инфузионной реакцией могут продолжать терапию ниволумабом под непрерывным наблюдением и с проведением премедикации в соответствии с действующими стандартами профилактики инфузионных реакций (см. табл. 2 на с. 79).

Условия хранения

Хранить при температуре от +2 до +8 °С в защищенном от света месте.

Не встряхивать! Не замораживать.

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|---|---|
| Ниволумаб | Стерильный 0,9% раствор натрия хлорида или стерильный 5% раствор декстрозы. Не встряхивать! | Приготовленный раствор должен быть использован немедленно! Приготовленный раствор допускается хранить при температуре от +2 °С до +8 °С в защищенном от света месте не более 24 ч. Из указанных 24 часов раствор препарата может находиться при комнатной температуре (от +20 до +25 °С) и дневном освещении в течение не более 4-х часов, включая время необходимое для введения препарата. |

Расходные материалы для разведения и введения

Мини-спайк Хемо V



Интрапур Инлайн



или Интрафикс Сэйфсет + фильтр Стерификс



Система Инфузомат Спэйс с фильтром Стерификс



Инфузомат Спэйс



ПЕМБРОЛИЗУМАБ

Торговое наименование: Китруда

Пембролизумаб — это человеческое моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Пембролизумаб является IgG4 каппа с молекулярной массой около 149 кДа. Пембролизумаб представляет собой высокоаффинное антитело к PD-1 рецептору, которое оказывает двойное блокирующее действие на лиганды метаболического пути с участием PD-1, включая PD-L1 и PD-L2 опухолевых или антигенпредставляющих клеток. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухольспецифические цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и таким образом реактивирует противоопухолевый иммунитет.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

В 1 флаконе концентрата содержится:

активное вещество: пембролизумаб 100 мг

вспомогательные вещества: L-гистидин — 1,2 мг; L-гистидина гидрохлорида моногидрат — 6,8 мг; полисорбат 80 — 0,8 мг; сахароза — 280 мг; вода для инъекций — до 4 мл.

Описание

Прозрачный или опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

- Флакон с лекарственным препаратом необходимо хранить в защищенном от света месте. **Не замораживать. Не встряхивать.**
- Необходимо довести температуру флакона с пембролизумабом до комнатной температуры.
- Флакон с препаратом до разведения может находиться вне холодильника (при температуре не более +25 °С) в течение 24 часов.
- **Лекарственные препараты для парентерального введения перед применением должны проверяться визуально на наличие посторонних частиц и изменение цвета раствора.** Пембролизумаб представляет собой прозрачный или опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета. В случае наличия посторонних частиц флакон с препаратом нельзя использовать.
- Необходимо набрать требуемый объем (до 4 мл, 100 мг) пембролизумаба и перенести в инфузионный мешок, содержащий 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор глюкозы (декстрозы) для приготовления разведенного раствора с конечной концентрацией от 1 до 10 мг/мл. Перемешивать разведенный раствор, осторожно переворачивая инфузионный мешок.
- Приготовленный инфузионный раствор не замораживать.
- **Препарат не содержит консервантов.** Разведенный препарат должен быть использован немедленно. В случае, если разведенный раствор не используется непосредственно после приготовления, его допускается хранить при комнатной температуре суммарно в течение до 6 ч. Разведенный раствор допускается хранить в холодильнике при температуре от +2 до +8 °С, при этом общее время от приготовления разведенного раствора до проведения инфузии не должно превышать в сумме 24 часа. После извле-

чения из холодильника и перед использованием флаконы и/или инфузионные мешки необходимо довести до комнатной температуры.

▪ **Инфузионный раствор вводят внутривенно в течение 30 мин через систему для внутривенного введения с использованием стерильного, апиrogenного, с низким связыванием белка фильтра с диаметром пор от 0,2 до 5 мкм, встроенного или присоединяемого в инфузионную систему.**

▪ Не следует вводить другие лекарственные препараты через ту же инфузионную систему, через которую вводят пембролизумаб.

▪ Следует выбросить любое неиспользованное количество препарата, оставшееся во флаконе.

Длительность инфузии

Лечение следует начинать и проводить под контролем квалифицированных и опытных врачей. Пембролизумаб следует вводить внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Специальных исследований фармакокинетического взаимодействия пембролизумаба с другими лекарственными препаратами не проводили. Поскольку пембролизумаб выводится за счет катаболизма, то не следует ожидать метаболических лекарственных взаимодействий.

Следует избегать применения системных кортикостероидов (гидрокортизон, кортизон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) или иммуносупрессантов до начала терапии пембролизумабом, учитывая их возможное влияние на фармакодинамическую активность и эффективность пембролизумаба. Тем не менее системные кортикостероиды или другие иммуносупрессанты можно использовать после начала лечения пембролизумабом для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Информация о передозировке пембролизумаба отсутствует. Максимально переносимая доза для пембролизумаба не установлена. В клинических исследованиях у пациентов, получавших пембролизумаб в дозе до 10 мг/кг, профиль безопасности был сопоставим с таковым у пациентов, получавших пембролизумаб в дозе 2 мг/кг.

В случае передозировки необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов в отношении признаков и симптомов нежелательных реакций и назначить соответствующее симптоматическое лечение.

Особые указания

Иммуноопосредованные нежелательные реакции

У пациентов, получавших пембролизумаб, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены пембролизумаба, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии.

При подозрении на иммуноопосредованные нежелательные реакции требуется провести тщательную оценку с целью подтвердить этиологию и исключить другие возможные причины. Основываясь на тяжести нежелательной реакции, необходимо временно отме-

нить применение пембролизумаба и назначить кортикостероиды. С момента улучшения до 1-й степени тяжести или менее начать постепенное уменьшение дозы кортикостероидов и продолжить постепенное снижение в течение по меньшей мере 1 месяца. Согласно ограниченным данным, полученным в клинических исследованиях, у пациентов, у которых иммуноопосредованные нежелательные реакции не поддавались контролю посредством применения кортикостероидов, может быть рассмотрена возможность назначения других системных иммуносупрессантов. Возобновление применения пембролизумаба возможно в случае, если выраженность нежелательной реакции остается 1-й степени тяжести или менее. При возникновении другого эпизода нежелательной реакции тяжелой степени необходимо полностью прекратить применение пембролизумаба.

Инфузионные реакции

Тяжелые инфузионные реакции отмечались у 3 (0,1 %) из 2117 пациентов, получавших лечение пембролизумабом в клинических исследованиях KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 и KEYNOTE-006. При тяжелой степени тяжести инфузионной реакции необходимо прервать инфузию и полностью прекратить применение пембролизумаба. У пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести инфузионных реакций может рассматриваться возможность продолжения применения пембролизумаба под тщательным наблюдением врача-онколога и при премедикации жаропонижающими и антигистаминными препаратами.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от +2 до +8 °С. Не замораживать.

Не встряхивать.

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|--|--|
| Пембролизумаб | Стерильный 0,9% раствор натрия хлорида или стерильный 5% раствор глюкозы/ декстрозы. Не встряхивать! | Разведенный препарат должен быть использован немедленно! В случае если разведенный раствор не используется, его допускается хранить при комнатной температуре суммарно в течение до 6 часов. Разведенный раствор допускается хранить в холодильнике при температуре от +2 до +8 °С, при этом общее время от приготовления разведенного раствора до введения инфузии не должно превышать в сумме 24 часов. |

Расходные материалы для разведения и введения

Мини-Спайк Хемо V



Система Инфузомат Спэйс с фильтром Стерификс



Интрапур Инлайн



Инфузомат Спэйс



или Интрафикс Сэйфсет + фильтр Стерификс



4 | МАЛЫЕ МОЛЕКУЛЫ – ИНГИБИТОРЫ КИНАЗ ИНГИБИТОРЫ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА

ЭРЛОТИНИБ

Торговые наименования: Тарцева, Тарлениб, Эрлотиниб, Эрлотиниб–натив

Эрлотиниб – мощный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста HER1/EGFR (HER1 = рецептор эпидермального фактора роста человека 1 типа/ EGFR = рецептор эпидермального фактора роста). Тирозинкиназа отвечает за процесс внутриклеточного фосфорилирования HER1/EGFR. Экспрессия HER1/EGFR наблюдается на поверхности как нормальных, так и раковых клеток. Ингибирование фосфотирозина EGFR тормозит рост линий опухолевых клеток и/или приводит к их гибели. Экспрессия HER1/EGFR наблюдается на поверхности как нормальных, так и раковых клеток. На доклинических моделях ингибирование фосфотирозина EGFR тормозит рост линий опухолевых клеток и/или приводит к их гибели.

Мутации EGFR могут привести к постоянной активации пролиферативных и антиапоптотических сигнальных путей в клетке. Высокая эффективность эрлотиниба в отношении блокирования EGFR-зависимых сигнальных путей в опухолях, несущих мутацию EGFR, обусловлена прочным связыванием эрлотиниба с АТФ-связывающим участком мутированного киназного домена EGFR. При этом блокируется каскад сигнальных реакций, в результате чего угнетается пролиферация клеток и запускается внутренний путь клеточной гибели.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки 100 мг: круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или белого с желтоватым оттенком цвета. На одной стороне таблетки выгравировано «ERL», на другой – «100». На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Таблетки 150 мг: круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или белого с желтоватым оттенком цвета. На одной стороне таблетки выгравировано «ERL», на другой – «150». На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: эрлотиниба гидрохлорид – 109,28 мг/163,92 мг (в пересчете на эрлотиниб – 100,00 мг/150,00 мг);

вспомогательные вещества (ядро): целлюлоза микрокристаллическая – 90,05 мг/135,08 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 23,53 мг/35,00 мг, натрия лаурилсульфат – 5,33 мг/8,00 мг, магния стеарат – 6,67 мг/10,00 мг, лактозы моногидрат – 72,00 мг/108,00 мг;

вспомогательные вещества (оболочка): опадрай белый 20B58679 – 10,00 мг/15,00 мг; гипромеллоза 35,0% (гипролоза 35,0%), титана диоксид 20,0%, макрогол 400 10,0%.

Способ применения и дозы

Внутри, один раз в сутки, не менее чем за 1 час или через 2 часа после приема пищи.

Немелкоклеточный рак легкого

По 150 мг ежедневно. При появлении признаков прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности терапию препаратом эрлотиниб следует прекратить.

Перед началом лечения у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, ранее не получавших химиотерапию, необходимо провести анализ на наличие мутации L858R в 21 экзоне или делении в 19 экзоне гена EGFR.

Рак поджелудочной железы

По 100 мг ежедневно, длительно, в комбинации с гемцитабином (см. также инструкцию по медицинскому применению гемцитабина, показание — рак поджелудочной железы).

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом эрлотиниб следует прекратить.

Если у пациента в течение 4–8 недель лечения не развивается сыпь, дальнейшую терапию препаратом эрлотиниб следует пересмотреть.

Особые указания по дозированию

При сопутствующей терапии субстратами или модуляторами изофермента CYP3A4 может потребоваться изменение дозы эрлотиниба.

При необходимости доза эрлотиниба снижается на 50 мг постепенно.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Эрлотиниб у человека метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450, главным образом при участии изофермента CYP3A4 и в меньшей степени CYP1A2, и легочным изоферментом CYP1A1. Возможно взаимодействие при применении эрлотиниба в комбинации с ингибиторами или индукторами изоферментов, а также препаратами, которые метаболизируются посредством этих изоферментов.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (*кетоконазол, итраконазол, метронидазол, имидазол, продукты биотрансформации эритромицина и диклофенака, индинавир*) снижают метаболизм эрлотиниба и увеличивают его концентрацию в плазме. Ингибирование метаболизма изофермента CYP3A4 под действием кетоконазола (200 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней) приводило к увеличению AUC эрлотиниба на 86% и C_{max} на 69% по сравнению с теми же показателями при приеме одного эрлотиниба. *Ципрофлоксацин* (ингибитор изофермента CYP3A4 и CYP 1A2) увеличивает AUC и C_{max} эрлотиниба на 39% и 17% соответственно. Одновременное применение эрлотиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (*например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ингибиторы протеаз, эритромицин, кларитромицин*) или CYP3A4/CYP1A2 производится только при крайней необходимости. В случае развития токсичности необходимо снизить дозу препарата эрлотиниб.

Мощные индукторы изофермента CYP3A4 (*токоферол, зверобой, дексаметазон, карбамазепин, рифампин, сульфипиразон*) увеличивают метаболизм эрлотиниба и значительно снижают его концентрацию в плазме. Индукция метаболизма с участием изофермента CYP3A4 при одновременном приеме рифампицина (600 мг внутрь ежедневно в течение 7 дней) приводит к снижению медианы AUC эрлотиниба в дозе 150 мг на 69% по сравнению с приемом одного эрлотиниба. После предварительного лечения рифампицином, а также при одновременном приеме рифампицина и эрлотиниба медиана AUC эрлотиниба в дозе 450 мг составляет 57,5% от AUC эрлотиниба в дозе 150 мг без предварительной терапии рифампицином. Одновременное применение эрлотиниба с мощными

индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, производится только при крайней необходимости, при этом необходимо увеличить дозу эрлотиниба до 300 мг под тщательным контролем профиля безопасности. При хорошей переносимости при применении препарата в течение более чем 2 недель можно рассмотреть вопрос об увеличении дозы препарата до 450 мг, продолжая тщательно контролировать профиль безопасности. Более высокие дозы в подобных ситуациях не изучались. Снижение концентрации эрлотиниба возможно и при одновременном применении с другими индукторами CYP3A4, например, фенитоином, карбамазепином, барбитуратами или препаратами зверобоя продырявленного. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении индукторов CYP3A4 и эрлотиниба. По возможности необходимо предусмотреть альтернативный метод лечения без мощной индукции активности изофермента CYP3A4.

Субстраты изофермента CYP3A4 (диклофенак, азитромицин, эритромицин, кортизон, гестоден, аторвастатин, доксорубицин, галоперидол, амлодипин).

Предшествующая терапия или одновременный прием эрлотиниба не нарушает клиренс типичных субстратов изофермента CYP3A4, таких как мидазолам и эритромицин. Таким образом, значительное влияние эрлотиниба на клиренс других субстратов изофермента CYP3A4 маловероятно. Оказалось, что биодоступность мидазолама при пероральном приеме снижается на 24%, что не связано с влиянием на активность изофермента CYP3A4.

Препараты, изменяющие pH. Растворимость эрлотиниба зависит от pH. При повышении pH > 5 растворимость эрлотиниба снижается. Таким образом, препараты, изменяющие pH в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, могут оказывать влияние на растворимость эрлотиниба и его биодоступность. При одновременном приеме эрлотиниба и омепразола, ингибитора протонной помпы, AUC и C_{max} эрлотиниба снижались на 46% и 61% соответственно. T_{Cmax} и период полувыведения не изменялись. При одновременном приеме эрлотиниба и ранитидина (300 мг), блокатора H₂-гистаминовых рецепторов, AUC и C_{max} эрлотиниба снижались на 33% и 54% соответственно. Таким образом, по возможности следует избегать одновременного приема препарата эрлотиниб и средств, понижающих секрецию желез желудка. Маловероятно, что увеличение дозы препарата эрлотиниб при одновременном приеме с подобными препаратами может компенсировать снижение его экспозиции. Однако в тех случаях, когда эрлотиниб назначался в разные часы, т. е. за 2 часа до или через 10 часов после приема ранитидина (150 мг 2 раза в сутки), AUC и C_{max} эрлотиниба снижались только на 15% и 17% соответственно. В случае необходимости терапии данными препаратами следует отдавать предпочтение приему блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, таким как ранитидин, в разные часы.

Следует принимать препарат эрлотиниб по крайней мере за 2 часа до или через 10 ч после приема блокатора H₂-гистаминовых рецепторов.

Варфарин, другие производные кумарина. У пациентов, получавших эрлотиниб в комбинации с производными кумарина, включая варфарин, зарегистрированы повышение Международного нормализованного отношения (МНО) и кровотечения, в отдельных случаях с летальным исходом. У больных, принимающих производные кумарина, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время или МНО.

Статины (аторвастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин и др.). Эрлотиниб в комбинации со статинами может усиливать миопатию, вызванную статинами, включая рабдомиолиз, наблюдавшийся редко.

Курение. Следует рекомендовать отказ от курения при применении препарата, поскольку курение, индуцируя изоферменты CYP1A1 и CYP1A2, снижает экспозицию эрлотиниба на 50–60%.

Гемцитабин. Не выявлено значительного влияния гемцитабина на фармакокинетику эрлотиниба и наоборот.

Карбоплатин/паклитаксел. Эрлотиниб увеличивает концентрацию платины в плазме крови. Одновременный прием эрлотиниба с карбоплатином и паклитакселом приводит к статистически значимому, но не значимому клинически повышению AUC общей платины на 10,6%. Повышение экспозиции карбоплатина может быть связано с другими факторами, например, нарушением функции почек. Не выявлено значительного влияния карбоплатина или паклитаксела на фармакокинетику эрлотиниба.

Капецитабин. Капецитабин увеличивает концентрацию эрлотиниба в плазме крови. Применение эрлотиниба в комбинации с капецитабином по сравнению с монотерапией эрлотинибом приводит к статистически значимому повышению AUC эрлотиниба и незначительному повышению C_{max} эрлотиниба. Не выявлено значительного влияния эрлотиниба на фармакокинетику капецитабина.

Субстраты UGT1A1 (билирубин и активный метаболит иринотекана – SN-38). Поскольку эрлотиниб является ингибитором УДФ-глюкуронилтрансферазы UGT1A1, возможно взаимодействие с препаратами, которые являются субстратами UGT1A1 и для которых реакция конъюгации с глюкуроновой кислотой является основным путем метаболизма. Необходимо соблюдать осторожность при назначении эрлотиниба пациентам с низким уровнем экспрессии UGT1A1 или с генетическими нарушениями, вызывающими снижение скорости реакции глюкуронизации (например, синдромом Жильбера), поскольку возможно повышение концентрации билирубина в плазме крови.

Ингибиторы протеасом (*бортезомиб, леналидомид, карфилзомиб, иксазомиб, маризомиб*). Согласно механизму действия ингибиторов протеасом (например, бортезомиба) можно ожидать влияние на эффект ингибиторов EGFR, включая эрлотиниб. Данное взаимодействие подтверждено ограниченным количеством клинических и доклинических исследований, показывающих деградацию EGFR посредством протеасом.

Ингибиторы Р-гликопротеина (*амиодарон, аторвастатин, бромкриптин, верапамил, дипиридамол, итраконазол, карведилол, кетоконазол, кларитромицин, метадон, никардипин, пентазоцин, прогестерон, пропafenон, резерпин*). Эрлотиниб является субстратом активной субстанции переносчика Р-гликопротеина (P-gp). Одновременное применение эрлотиниба и ингибиторов P-gp (например, циклоспорина и верапамила), может привести к изменению распределения и/или элиминации эрлотиниба. Недостаточно изучен вопрос данного лекарственного взаимодействия и токсического воздействия на центральную нервную систему, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении эрлотиниба и ингибиторов P-gp.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Однократный прием эрлотиниба внутрь в дозе до 1000 мг здоровыми добровольцами и до 1600 мг 1 раз в неделю пациентами с онкологическими заболеваниями переносился хорошо. Однако повторный прием эрлотиниба в дозе 200 мг 2 раза в день здоровыми добровольцами уже через несколько дней переносился плохо.

При приеме эрлотиниба в дозе выше рекомендованной могут наблюдаться тяжелые нежелательные явления, такие как диарея, кожные высыпания и, возможно, повышение активности "печеночных" трансаминаз.

В случае подозрения на передозировку лечение приостанавливают и проводят симптоматическую терапию. Антидот к эрлотинибу неизвестен.

Особые указания

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ). У больных с немелкоклеточным раком легкого, раком поджелудочной железы или другими распространенными солидными опухолями, получавших эрлотиниб, ИЗЛ-подобные симптомы, в т.ч. с фатальным исходом, диагностировались нечасто. Пневмонит, интерстициальная пневмония, лучевой пневмонит, аллергический интерстициальный пневмонит, интерстициальное заболевание легких, облитерирующий бронхиолит, фиброз легких, острый респираторный дистресс-синдром, инфильтрация легких и альвеолит являются наиболее частыми диагнозами у больных с ИЗЛ-подобными симптомами. Большинство случаев было связано с приемом сопутствующей или ранее проводимой химио-, лучевой терапии, паренхиматозным заболеванием легких в анамнезе, метастатическим поражением легких или инфекцией. При развитии новых и/или прогрессировании легочных симптомов (одышка, кашель и лихорадка) прием эрлотиниба необходимо временно прекратить до выяснения причины. В случае подтверждения диагноза ИЗЛ необходимо отменить эрлотиниб и провести необходимое лечение.

Диарея, дегидратация, электролитные нарушения и почечная недостаточность. При возникновении тяжелой или умеренной диареи необходимо назначить лоперамид. В некоторых случаях может потребоваться снижение дозы эрлотиниба. При тяжелой или устойчивой диарее, тошноте, анорексии или рвоте с обезвоживанием терапия эрлотинибом должна быть прервана и проведена регидратация. В редких случаях возможно развитие гипокалиемии и почечной недостаточности, в т.ч. с фатальным исходом. Некоторые случаи почечной недостаточности были вызваны тяжелой дегидратацией вследствие диареи, рвоты и/или анорексии, другие – сопутствующей химиотерапией. В наиболее тяжелых или устойчивых случаях диареи или состояниях, приводящих к дегидратации, особенно у пациентов в группе риска (пожилой возраст, сопутствующая терапия или заболевания), эрлотиниб временно отменяют и проводят парентеральную регидратацию. У пациентов с высоким риском дегидратации следует контролировать электролиты сыворотки крови, включая калий и функцию почек.

Гепатит, печеночная недостаточность, включая случаи с фатальным исходом, редко возникали во время приема эрлотиниба. У пациентов с сопутствующими заболеваниями печени или получающих гепатотоксичные лекарственные препараты рекомендуется контролировать функцию печени. При развитии тяжелого поражения печени прием эрлотиниба прекращают.

Во время лечения эрлотинибом и, как минимум, в течение 2 недель после его окончания следует применять надежные методы контрацепции.

Не рекомендуется прием эрлотиниба пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами. Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. Однако эрлотиниб не влияет на способность к концентрации внимания.

Условия хранения

При температуре не выше +25–+30 °С.

ГЕФИТИНИБ

Торговые наименования: Иресса, Гефитиниб

Противоопухолевое средство. Являясь селективным ингибитором тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста, экспрессия которых наблюдается во многих солидных опухолях, тормозит рост опухоли, метастазирование и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток.

Тормозит рост различных линий опухолевых клеток человека и повышает противоопухолевую активность химиотерапевтических препаратов, лучевой и гормональной терапии.

Клинические данные свидетельствуют о том, что гефитиниб статистически достоверно увеличивает время до прогрессирования заболевания у пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Круглая, двояковыпуклая таблетка коричневого цвета, покрытая пленочной оболочкой. На изломе таблетки ядро белого цвета.

Состав

активное вещество: гефитиниб — 250 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 163,5 мг; МКЦ — 50 мг; кроскармеллоза натрия — 20 мг; повидон (К29–32) — 10 мг; натрия лаурилсульфат — 1,5 мг; магния стеарат — 5 мг;

оболочка пленочная: гипромеллоза — 7,65 мг; макрогол 300 — 1,5 мг; краситель железа оксид красный (E172) — 0,9 мг; краситель железа оксид желтый (E172) — 0,9 мг; титана диоксид (E171) — 0,5 мг.

Способ применения и дозы

Внутрь, по 250 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

Если пациент пропустил прием очередной дозы, пропущенную дозу следует принять в том случае, если до приема следующей дозы осталось не менее 12-ти часов. Не следует принимать двойную дозу препарата для компенсации пропущенной дозы.

Не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста пациента, массы тела, этнической и половой принадлежности, функции почек, а также при умеренной и тяжелой печеночной недостаточности, обусловленной метастатическим поражением печени.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Совместное применение гефитиниба и *рифампицина* (мощный индуктор *изофермента СYP3A4*) приводит к уменьшению средних значений AUC (площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в крови от времени) для гефитиниба на 83%.

Одновременное применение гефитиниба с мощными *ингибиторами изофермента СYP3A4* (*кетоназол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин*) увеличивает концентрацию гефитиниба в плазме крови. Так, одновременное применение гефитиниба и *итраконазола* (*ингибитор изофермента СYP3A4*) приводит к увеличению на 80% AUC гефитиниба, что может быть клинически значимым, т.к. нежелательные явления зависят от дозы и концентрации.

Одновременное применение гефитиниба и *препаратов, способствующих значительному и длительному повышению pH желудочного содержимого*, приводило к уменьшению АУС для гефитиниба на 47%.

При совместном применении гефитиниба и *винорелбина* возможно усиление нейтропенического действия винорелбина.

ЛС (лекарственные средства), индуцирующие активность изофермента CYP3A4, могут повышать метаболизм и снижать концентрацию гефитиниба в плазме крови. Таким образом, одновременное применение гефитиниба с *препаратами-индукторами изофермента CYP3A4, такими как фенитоин, карбамазепин, барбитураты, препараты зверобоя продырявленного*, может снизить эффективность гефитиниба.

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб обладает некоторой способностью ингибирования активности изофермента CYP2D6. В клиническом испытании у пациентов, гефитиниб был введен совместно с *метопрололом (субстрат изофермента CYP2D6)*. Это привело к увеличению воздействия метопролола на 35%.

У пациентов, принимающих одновременно с гефитинибом *варфарин*, необходимо контролировать протромбиновое время.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы (возможные): увеличение частоты и тяжести некоторых побочных реакций, главным образом диареи и кожной сыпи.

Лечение: симптоматическая терапия. Антитод неизвестен.

Особые указания

При решении вопроса о назначении гефитиниба в 1-й линии терапии местнораспространенного или метастатического НМРЛ рекомендуется определение мутации EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) в опухолевой ткани у всех больных. Для определения мутаций важно, чтобы была выбрана валидированная и надежная методика, позволяющая минимизировать возможные как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты. В 1-й линии терапии гефитиниб не может быть применен вместо химиотерапии у больных с отсутствием мутации EGFR.

Иногда у пациентов, принимающих гефитиниб, отмечалось интерстициальное поражение легких, в некоторых случаях – с летальным исходом. При нарастании таких симптомов как одышка, кашель, лихорадка, применение препарата должно быть прекращено и незамедлительно проведено обследование. Если у пациента подтверждается наличие интерстициального легочного заболевания, прием гефитиниба прекращают и пациенту назначается соответствующее лечение.

Среди факторов, повышающих риск развития интерстициального поражения легких, были отмечены: курение, тяжелое общее состояние ($PS > 2$), нормальная легочная ткань по данным компьютерной томографии $< 50\%$, продолжительность болезни (НМРЛ) < 6 месяцев, интерстициальная пневмония в анамнезе, пожилой возраст (> 55 лет), сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.

На фоне приема гефитиниба было отмечено бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз и уровня билирубина, нечасто развивался гепатит. Сообщалось о единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом. В связи с чем рекомендуется периодически оценивать печеночную функцию. При выраженном повышении активности трансаминаз и уровня билирубина прием препарата должен быть прекращен.

В клинических исследованиях гефитиниба были отмечены сердечно-сосудистые осложнения. У пациентов, принимающих варфарин, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время.

При появлении любых симптомов со стороны органов зрения или при развитии тяжелой или продолжительной диареи, тошноты, рвоты или анорексии пациент должен незамедлительно обратиться к врачу.

При применении гефитиниба в комбинации с лучевой терапией в качестве терапии 1-й линии у детей с глиомой ствола мозга или нерадикально удаленной глиомой супратенториальной локализации сообщалось о 4 случаях (один летальный) кровоизлияний в головной мозг. Еще один случай кровоизлияния в головной мозг отмечен у ребенка с эпендимомой при монотерапии гефитинибом. У взрослых пациентов с НМРЛ при лечении гефитинибом подобные побочные явления не зафиксированы ни в одном случае.

Сообщалось о единичных случаях развития перфорации органов ЖКТ у пациентов с такими факторами риска, как одновременный прием стероидов, НПВС, язвенная болезнь в анамнезе, пожилой возраст, курение, наличие метастазов в толстую кишку в месте перфорации. Однако причинно-следственной связи между перечисленными явлениями и приемом гефитиниба не установлено.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения гефитиниба и как минимум в течение 3 месяцев после лечения следует использовать надежные методы контрацепции.

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдромом мальабсорбции, гефитиниб следует назначать с осторожностью, в связи с наличием в составе лактозы.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Поскольку во время проведения терапии гефитинибом могут развиваться такие побочные действия как астения, тошнота и рвота, необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия хранения

При температуре не выше +30 °С (в оригинальной упаковке).

АФАТИНИБ

Торговое наименование: Гиотриф

Селективный и необратимый блокатор протеинтирозинкиназных рецепторов семейства ErbB (рецепторы эпидермального фактора роста). Афатиниб ковалентно связывается и необратимо блокирует передачу сигналов от всех гомо- и гетеродимеров, образованных семейством ErbB (ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2), ErbB3 и ErbB4).

На доклинических моделях опухолей, создаваемых путем нарушений регуляции системы ErbB, афатиниб, применяющийся в качестве единственного ЛС, эффективно блокирует рецепторы ErbB и приводит к ингибированию опухолевого роста или регрессу опухоли. Особенно чувствительны к лечению афатинибом модели немелкоклеточного рака легкого, вызываемого мутациями EGFR (L858R или Del19). Афатиниб сохраняет существенную противоопухолевую активность *in vitro* на клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого и *in vivo* на моделях опухолей (модели с использованием ксенотрансплантатов или трансгенные модели), которые индуцируются мутантными изоформами EGFR (например, T790M) с известной резистентностью к обратимым ингибиторам EGFR, таким как эрлотиниб и гефитиниб.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг, 30 мг, 40 и 50 мг, от белого до слабо желтоватого цвета, круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями, на поперечном разрезе — ядро почти белого цвета.

Состав

Одна таблетка 20 мг содержит:

активное вещество: афатиниба дималеат 29,56 мг, что соответствует 20 мг афатиниба основания;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 123,86 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 18,48 мг, кремния диоксид коллоидный безводный — 0,9 мг, кросповидон — 3,6 мг, магния стеарат — 3,6 мг;

пленочная оболочка: гипромеллоза 2910 — 2,5 мг, макрогол 400 — 0,5 мг, титана диоксид (E171) — 1,2 мг, тальк — 0,65 мг, полисорбат 80 — 0,15 мг.

Способ применения и дозы

Внутри, натощак, не менее чем за 1 ч до или спустя 3 ч после приема пищи.

Рекомендуемая доза афатиниба составляет 40 мг 1 раз в день, максимальная суточная доза — 50 мг.

Принимается внутрь по 40 мг 1 раз сутки.

Лечение прекращается при прогрессировании заболевания или проявлениях высокой токсичности препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Взаимодействия с индукторами/ингибиторами Р-гликопротеина (P-gp). На основании данных, полученных *in vitro*, установлено, что афатиниб является субстратом P-gp. Изменение концентрации других субстратов P-gp в плазме во время применения афатиниба считается маловероятным. Клинические данные указывают, что одновременное применение сильных ингибиторов или индукторов P-gp может изменять воздействие афатиниба.

Афатиниб может безопасно комбинироваться с ингибиторами *P-gp* (такими как ритонавир) одновременно с приемом или после приема афатиниба. Если же сильные ингибиторы *P-gp* (включая, например, ритонавир, циклоспорин, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, верапамил, хинидин, такролимус, нелфинавир, саквинавир и амиодарон) применяются до приема афатиниба, возможно увеличение воздействия афатиниба; в этих случаях афатиниб необходимо применять с осторожностью. Сильные индукторы *P-gp* (включая, например, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал или зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)) могут уменьшать экспозицию афатиниба.

Лекарственные транспортные системы. Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что межлекарственные взаимодействия с афатинибом вследствие ингибирования транспортных молекул OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 и OCT3 маловероятны. Исследования *in vitro* показали, что афатиниб является субстратом и ингибитором транспортера белка резистентности к раку молочной железы.

Влияние индукторов (токоферол, зверобой, дексаметазон, карбамазепин, рифампин, сульфинпиразон) и ингибиторов (кетоконазол, итраконазол, метронидазол, имидазол, продукты биотрансформации эритромицина и диклофенака, индинавир) изоферментов CYP на афатиниб. Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что межлекарственные взаимодействия с афатинибом вследствие ингибирования или индукции изоферментов CYP одновременно применяющимися ЛС маловероятны. Установлено, что у человека метаболические реакции, катализируемые ферментами, играют в метаболизме афатиниба незначительную роль. Приблизительно 2% дозы афатиниба метаболизировались FM03 и путем CYP3A4-зависимого N-деметилирования, содержание метаболитов было настолько низким, что не определялось количественно.

UDP-глюкуронозилтрансфераза 1A1. Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что межлекарственные взаимодействия с афатинибом вследствие ингибирования UDP-глюкуронозилтрансферазы 1A1 маловероятны.

Влияние ингибиторов (ритонавир, циклоспорин, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, верапамил, хинидин, такролимус, нелфинавир, саквинавир и амиодарон) и индукторов P-gp (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал или зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)). Пероральный прием ингибитора *P-gp* (ритонавир в дозе 200 мг 2 раза в день) за 1 ч до применения афатиниба увеличивал системную экспозицию афатиниба на 48%. При применении ритонавира одновременно с афатинибом или спустя 6 часов после афатиниба изменение экспозиции афатиниба не наблюдалось. Сопутствующий прием ингибиторов *P-gp* (включая, но не ограничиваясь, ритонавиром, циклоспорином, кетоконазолом, итраконазолом, эритромицином, верапамилом, хинидином, такролимусом, нелфинавиром, саквинавиром и амиодароном) с афатинибом может увеличить экспозицию афатиниба.

Совместное пероральное применение индуктора *P-gp* (рифампицин в дозе 600 мг 1 раз в день в течение 7 дней) уменьшало экспозицию афатиниба на 34%. Сопутствующий прием индукторов *P-gp* (включая, но не ограничиваясь, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом и зверобоем продырявленным) с афатинибом может уменьшить экспозицию афатиниба.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Не описана. Лечение симптоматическое.

Особые указания

Оценка статуса мутации EGFR. Для оценки статуса мутации EGFR у пациента важно

использовать хорошо апробированный и надежный метод, чтобы избежать ложноотрицательных или ложноположительных результатов.

Диарея. Профилактическое лечение диареи имеет важное значение, особенно в первые 6 недель терапии при появлении первых признаков. Лечение состоит в восполнении потери воды организмом и одновременном применении противодиарейных средств (лоперамид), дозу которых при необходимости следует повышать до максимально рекомендуемой. Антидиарейные средства должны находиться в распоряжении пациентов, чтобы лечение могло начинаться при первых признаках диареи и продолжаться до тех пор, пока жидкий стул не будет отсутствовать в течение 12 ч. У пациентов с тяжелой диареей может потребоваться прерывание лечения, уменьшение дозы или прекращение терапии. В случае развития обезвоживания может потребоваться в/в применение электролитов и жидкостей.

Кожные реакции. Пациентам, которые вынуждены находиться на солнце, рекомендуется носить солнцезащитную одежду и/или использовать солнцезащитные экраны. Своевременное вмешательство при дерматологических реакциях (например, смягчающие средства, антибиотики) может позволить продолжить лечение.

У пациентов с затянувшимися или выраженными кожными реакциями могут также потребоваться временное прерывание терапии, уменьшение дозы, дополнительное терапевтическое вмешательство и консультация специалиста, имеющего опыт лечения подобных дерматологических реакций. В случае развития у пациента серьезной буллезной сыпи, волдырей или эксфолиативных изменений лечение препаратом нужно прервать или прекратить.

Женский пол, низкая масса тела и сопутствующие нарушения функции почек. У женщин, у пациентов с более низкой массой тела и при сопутствующих нарушениях функции почек может повышаться риск развития нежелательных явлений, таких как диарея, сыпь/акне и стоматит. При наличии этих факторов риска рекомендуется более тщательный контроль состояния пациентов.

Интерстициальные болезни легких. Исследований у пациентов с наличием ИБЛ в анамнезе не проводилось. Сообщалось о развитии ИБЛ или ИБЛ-подобных состояний (такие как легочная инфильтрация, пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, аллергический альвеолит), включая фатальные, у пациентов, принимавших афатиниб для лечения НМРЛ. Ассоциированные с препаратом ИБЛ-подобные нежелательные явления наблюдались у 0,7% пациентов, принимавших афатиниб во время клинических исследований (включая 0,5% пациентов с ≥ 3 степени тяжести по СТСАЕ). У всех пациентов с острым началом и/или с необъяснимым усилением легочных симптомов (одышка, кашель, лихорадка) должно проводиться тщательное обследование для исключения ИБЛ. До завершения этого обследования прием препарата нужно прервать. Если диагноз ИБЛ установлен, афатиниб следует отменить. При необходимости должно назначаться соответствующее лечение.

Значительные нарушения функции печени. У пациентов с сопутствующими заболеваниями печени рекомендуется периодическая проверка функции печени. В случае ухудшения функции печени может потребоваться прерывание лечения препаратом. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени лечение препаратом следует прекратить.

Кератит. В случае возникновения таких впервые возникших или усилившихся симптомов, как воспаление глаз, слезотечение, светобоязнь, нечеткость зрения, боль в глазах и/или покраснение глаз, пациент должен незамедлительно проконсультироваться

с офтальмологом. Если диагноз язвенного кератита подтверждается, лечение афатинибом следует прервать или прекратить. Необходимо тщательно взвесить пользу и риск продолжения лечения. У пациентов с кератитом, язвенным кератитом или выраженной сухостью глаз в анамнезе афатиниб следует применять с осторожностью. Фактором риска возникновения кератита и язв роговицы также является использование контактных линз.

Функция левого желудочка сердца. Ингибирование рецептора HER2 может приводить к дисфункции левого желудочка. После однократного и многократного применения препарата в суточной дозе 50 мг у пациентов с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями не вызывает существенного удлинения интервала QTcF. Изменений показателей, которые бы вызывали клиническую обеспокоенность, не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии существенного влияния на интервал QTcF. Однако у пациентов с нарушениями фракции выброса левого желудочка или у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями сердца афатиниб не изучался. У пациентов с факторами риска заболеваний сердца и заболеваниями, которые могут нарушать фракцию выброса левого желудочка, перед назначением афатиниба и во время лечения рекомендуется оценивать фракцию выброса левого желудочка. В случае развития во время лечения признаков / симптомов поражения сердца следует проводить мониторинг состояния сердца, включая оценку фракции выброса левого желудочка.

В тех случаях, когда значения фракции выброса левого желудочка снижаются ниже нижней границы нормы, установленной в данном медицинском учреждении, рекомендуется консультация кардиолога и рассмотрение вопроса о прерывании или прекращении лечения препаратом.

Взаимодействие с Р-гликопротеином. Сильные ингибиторы Р-гликопротеина, назначаемые до приема афатиниба, могут привести к увеличению экспозиции афатиниба и поэтому должны назначаться с осторожностью. При необходимости ингибиторы Р-гликопротеина следует назначать одновременно или после приема афатиниба. Совместный прием с сильными индукторами Р-гликопротеина может снижать экспозицию афатиниба.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Исследований по влиянию препарата на способность к управлению транспортными средствами и другим потенциально опасными видами деятельности, требующим повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось.

Условия хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте в плотно укупоренном флаконе, в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

Срок годности — 3 года.

ЛАПАТИНИБ

Торговое наименование: Тайверб

Лапатиниб — это новый обратимый, селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с EGFR (epidermal growth factor receptor — рецептор эпидермального фактора роста, ErbB1) и HER2/neu (human epidermal growth factor receptor — рецептор эпидермального фактора роста человека, ErbB2) рецепторами. Отличается от других быстрообратимых ингибиторов тирозинкиназы более медленной диссоциацией с ErbB1- и с ErbB2-рецепторами (период диссоциации 50% лиганда из лиганд-рецепторного комплекса составляет приблизительно 300 мин).

Помимо собственной активности *in vitro* была показана аддитивная активность лапатиниба и 5-фторурацила (активный метаболит капецитабина) при использовании в комбинации на четырех линиях опухолевых клеток. Ингибирующий эффект оценивался на обработанных трастузумабом клетках. Лапатиниб продемонстрировал значительную активность на линиях иммортализованных опухолевых клеток в средах, содержащих трастузумаб, что показывает отсутствие перекрестной резистентности между двумя лигандами HER2/neu (ErbB2).

Исследования *in vitro* показали, что лапатиниб является субстратом для переносчиков BCRP (breast cancer resistance protein — белок резистентности рака молочной железы) — ABCG1 (ATP-binding cassette subfamily G1 — АТФ-связывающий кассетный транспортер G1), P-гликопротеина (P-gp) и ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B1 — АТФ-связывающий кассетный транспортер B1). Также *in vitro* лапатиниб оказывал ингибирующий эффект в отношении данных переносчиков. Клиническое значение этих эффектов и влияние на фармакокинетику других препаратов, а также препаратов, обладающих противоопухолевой активностью, пока неизвестно.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы, двояковыпуклые, желтого цвета.

Состав

активное вещество: лапатиниба дитозилата моногидрат 405 мг, (соответствует содержанию лапатиниба основания 250 мг);

вспомогательные вещества: МКЦ — 387 мг; повидон К30 — 58,5 мг; натрия карбоксиметилкрахмал (тип А) — 40,5 мг; магния стеарат — 9 мг; вода очищенная — q.s.;

оболочка пленочная: Opadry желтый YS-112524-A (гипромеллоза — 17,23 мг; титана диоксид — 7,13 мг; железа оксид красный (E172) — 0,005 мг; железа оксид желтый (E172) — 0,21 мг; макрогол 400 — 2,16 мг; полисорбат 80 — 0,27 мг) — 27 мг (соответствует содержанию лапатиниба основания — 250 мг).

Способ применения и дозы

Применяется по 1250 мг в сутки за один прием ежедневно. Внутрь, за 1 ч до или через 1 ч после еды. Рекомендуемую суточную дозу нельзя делить на приемы.

При появлении токсических эффектов доза понижается до 1000 мг в сутки.

Максимальная суточная доза: 1250 мг.

Пропущенные дозы лапатиниба не восполняются, т.е. принимать пропущенные дозы, уменьшая интервалы между приемами, не следует.

Распространенная и/или метастазирующая опухоль молочной железы с гиперэкспрессией HER2

Рекомендуемая доза лапатиниба — 1250 мг (5 табл.) однократно в сутки, ежедневно, в комбинации с капецитабином. Рекомендуемая доза капецитабина — 2000 мг/м²/сут, в 2 приема (каждые 12 ч) ежедневно с 1-го по 14-й дни, каждые 21 день. Рекомендуется принимать капецитабин с пищей или в течение 30 мин после приема пищи.

Гормоночувствительная распространенная и/или метастазирующая опухоль молочной железы с гиперэкспрессией HER2

Рекомендуемая доза лапатиниба — 1500 мг (6 табл.) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с ингибитором ароматазы.

Рекомендуемая доза летрозолола, ингибитора ароматазы, при сочетанном приеме с лапатинибом — 2,5 мг однократно в сутки. В случае если лапатиниб назначен в комбинации с другим ингибитором ароматазы, необходимо изучить режим дозирования соответствующего альтернативного препарата.

Приостановление приема лапатиниба или уменьшение дозы (все показания) Нарушения со стороны ССС

Лечение лапатинибом должно быть прекращено в случае появления симптомов снижения фракции выброса левого желудочка 3-й степени или выше (по классификации нежелательных явлений Национального онкологического института США) или в случае снижения ниже допустимой границы нормы. Лечение лапатинибом может быть возобновлено не ранее чем через 2 нед в меньшей дозе (1000 мг/сут при назначении с капецитабином и 1250 мг/сут — с ингибитором ароматазы), и только если фракция выброса левого желудочка находится в пределах нормы.

Интерстициальная болезнь легких/пневмонит

Лечение лапатинибом должно быть прекращено в случае появления легочных симптомов, свидетельствующих о развитии интерстициальной болезни легких/пневмонита 3-й степени или выше (по классификации нежелательных явлений Национального онкологического института США).

Прочие проявления токсичности препарата

Решение о прекращении применения или изменении дозирования препарата может быть принято, когда выраженность развивающихся токсических эффектов выше или равна 2-й степени (по классификации нежелательных явлений Национального онкологического института США).

Лечение может быть начато снова с дозы 1250 мг/сут в случае комбинации с капецитабином или 1500 мг/сут в случае комбинации с ингибитором ароматазы, если выраженность токсических эффектов снизилась до 1-й степени и ниже. В случае повторного возникновения токсических эффектов доза лапатиниба должна быть снижена до 1000 мг/сут в комбинации с капецитабином и 1250 мг/сут в комбинации с ингибитором ароматазы.

Применение в детском возрасте

Нет опыта применения.

Пожилые пациенты

Недостаточно данных о применении лапатиниба у пациентов старше 65 лет.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекция режима дозирования. Нет опыта применения лапатиниба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Следует с осторожностью назначать лапатиниб. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) необходимо снижать дозу лапатиниба. Уменьшение дозы с 1250 мг/сут до 750 мг/сут или с 1500 мг/сут до 1000 мг/сут у таких пациентов приводит к нормализации АУС. При развитии тяжелых проявлений гепатотоксичности необходима отмена препарата, повторное назначение недопустимо.

Взаимодействие с другими лекарственными и другие формы взаимодействия

Ингибиторы (кетоназол, итраконазол, метронидазол, имидазол, продукты биотрансформации эритромицина и диклофенака, индинавир) или индукторы (токоферол, зверобой, дексаметазон, карбамазепин, рифампин, сульфипиразон) изофермента СYP3A могут влиять на фармакокинетику лапатиниба. При одновременном применении лапатиниба и некоторых ингибиторов изофермента СYP3A4 (например, кетоназол, итраконазол, грейпфрутовый сок) необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными реакциями. При необходимости одновременного назначения пациенту мощного ингибитора изофермента СYP3A4 необходимо уменьшить дозу лапатиниба до 500 мг/сут, рассчитав так, чтобы скорректировать АУС лапатиниба до величины, соответствующей применению лапатиниба без ингибиторов. Однако в настоящее время нет клинических данных о применении лапатиниба при такой коррекции дозы у пациентов, получающих мощный ингибитор изофермента СYP3A4. После отмены мощного ингибитора и выведения его из организма, спустя приблизительно 1 неделю, следует вновь увеличить дозу лапатиниба до рекомендованной.

При одновременном применении лапатиниба и известных *индукторов изофермента СYP3A4* (например, *рифампицин, карбамазепин, фенитоин*) необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными реакциями.

При необходимости одновременного назначения пациенту мощного *индуктора изофермента СYP3A4* дозу лапатиниба необходимо подбирать, основываясь на переносимости, постепенно повышая ее с 1250 до 4500 мг/сут или с 1500 до 5500 мг/сут. Эта доза рассчитывается так, чтобы скорректировать АУС лапатиниба до величины, соответствующей применению лапатиниба без индукторов изофермента СYP3A4. Однако в настоящее время нет клинических данных о применении лапатиниба у пациентов, получающих сильный индуктор изофермента СYP3A4. После отмены мощного индуктора изофермента, только спустя приблизительно 2 недели, следует вновь уменьшить дозу лапатиниба до рекомендованной.

Лапатиниб ингибирует *in vitro* изофермент СYP3A4 в клинически значимых концентрациях. Одновременное применение лапатиниба с перорально назначаемым мидазоламом приводит к повышению АУС мидазолама примерно на 45%. При в/в введении мидазолама не обнаруживалось клинически значимого повышения АУС. Необходима осторожность при одновременном назначении лапатиниба с перорально назначаемыми препаратами с узким терапевтическим диапазоном, являющимися субстратами изофермента СYP3A4.

Лапатиниб ингибирует СYP2C8 *in vitro* в клинически значимых концентрациях. Следует с осторожностью назначать лапатиниб при одновременном применении с препаратами с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами СYP2C8.

Одновременное применение лапатиниба с внутривенно вводимым *паклитакселом* повышает воздействие паклитаксела на 23% в связи с ингибированием лапатинибом СYP2C8 и/или Р-gp. Повышение частоты встречаемости и выраженности диареи и ней-

тропии наблюдалось при использовании комбинации лапатиниба и паклитаксела в клинических исследованиях. Рекомендуется с осторожностью назначать лапатиниб одновременно с паклитакселом.

Одновременное применение лапатиниба с внутривенно вводимым *доцетакселом* не оказывало значительного влияния на AUC или C_{max} обоих активных веществ. Однако отмечалось повышение частоты возникновения вызванной доцетакселом нейтропении.

Одновременное применение лапатиниба с *иринотеканом* (при введении в рамках схемы лечения FOLFIRI) приводило к повышению AUC SN-38, активного метаболита иринотекана, примерно на 40%. Точный механизм данного взаимодействия неизвестен. Рекомендуется с осторожностью назначать лапатиниб одновременно с иринотеканом.

Лапатиниб является субстратом для *транспортных белков P-gp* и *BCRP*. Ингибиторы и индукторы данных белков могут изменять активность и/или распределение лапатиниба.

Лапатиниб ингибирует транспортный белок P-gp *in vitro* в клинически значимых концентрациях. Одновременное применение лапатиниба с перорально вводимым дигоксином приводит к повышению AUC дигоксина примерно на 98%. Следует с осторожностью назначать лапатиниб при одновременном применении с препаратами с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами P-gp.

Лапатиниб ингибирует *транспортные белки BCRP* и *OATP1B1 in vitro*. Клиническое значение данных эффектов не изучалось, но не исключено, что лапатиниб может влиять на фармакокинетику субстратов BCRP (например, топотекан) и OATP1B1 (например, розувастатин).

Сочетанное применение лапатиниба с *капецитабином*, *летрозолом* или *трастузумабом* не влияет на фармакокинетические параметры препаратов.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Максимальная суточная доза в исследованиях составляла 1800 мг.

Более частый прием препарата может приводить к повышению концентраций лапатиниба в сыворотке крови, поэтому не следует принимать пропущенные дозы, уменьшая интервалы между приемами.

Симптомы: наблюдавшиеся симптомы включали последствия, связанные с побочными действиями, и в некоторых случаях — изъязвление кожи, синусовую тахикардию (тем не менее, с нормальной ЭКГ) и/или поражение слизистой оболочки.

Лечение: симптоматическая терапия. Гемодиализ неэффективен. Лечение должно быть назначено врачом или, по-возможности, соответствовать принятым рекомендациям.

Особые указания

Лечение лапатинибом следует проводить только под контролем специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Перед началом лечения необходимо обязательно определять **фракцию выброса левого желудочка**. Контроль фракции выброса левого желудочка должен быть продолжен во время лечения лапатинибом, чтобы не допустить его снижения ниже пределов допустимых значений. Лечение лапатинибом должно быть прекращено в случае снижения фракции выброса до 3-й степени или выше или в случае снижения ниже нормы. Лечение лапатинибом может быть возобновлено не ранее чем через 2 нед в меньшей дозе (1000 мг/сут), и только если фракция выброса левого желудочка находится в допустимых границах нормы. Постоянное снижение фракции выброса левого желудочка в течение 9 нед лечения, как правило, ограничивает длительность проводимой терапии.

Имеются сообщения о случаях развития *интерстициальной болезни легких и пневмонита* в связи с приемом лапатиниба. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет возникновения легочных симптомов, свидетельствующих о развитии интерстициальной болезни легких/пневмонита.

Рекомендуется назначение *противодиарейных препаратов* при первом развитии симптомов. При диарее тяжелой степени может потребоваться назначение электролитов и жидкости для предупреждения дегидратации (перорально или внутривенно), приостановление приема лапатиниба или отмена препарата.

Женщинам и мужчинам во время терапии лапатинибом и как минимум в течение 3 месяцев после ее окончания необходимо использовать надежные *методы контрацепции*.

Проявления *гепатотоксичности* (активность АЛТ или АСТ, превышающая ВГН в 3 раза; содержание общего билирубина, превышающее ВГН в 1,5 раза) наблюдались в клинических исследованиях (< 1% пациентов) и пострегистрационном периоде. Гепатотоксичность может быть тяжелой. Случаи с летальным исходом были зарегистрированы, хотя причинно-следственная связь с приемом лапатиниба не была установлена. Гепатотоксичность может развиваться в течение от нескольких дней до нескольких месяцев после начала терапии. Необходимо проводить контроль лабораторных показателей функции печени (аминотрансферазы, билирубина и ЩФ) до начала терапии, далее каждые 4–6 недель в течение курса лечения по клиническим показаниям. При возникновении тяжелых нарушений функции печени необходима отмена лапатиниба, повторное назначение препарата недопустимо.

При назначении лапатиниба пациентам с сопутствующими *тяжелыми нарушениями функции печени* рекомендовано снижение дозы лапатиниба.

Влияние на *способность управлять автомобилем* и выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций не изучалось. Исходя из механизма действия лапатиниба, нельзя предположить неблагоприятное влияние препарата на такую деятельность. Однако следует принимать во внимание общее состояние пациента и профиль побочных эффектов лапатиниба.

Условия хранения

При температуре не выше + 30 °С.

КРИЗОТИНИБ

Торговое наименование: Ксалкори

Кризотиниб является селективным низкомолекулярным ингибитором рецепторов тирозинкиназы (RTK), в т.ч. киназы анапластической лимфомы (ALK) и ее онкогенных вариантов (т.е. продуктов слияния ALK и отдельных ее мутаций). Кризотиниб является также ингибитором рецепторов фактора роста гепатоцитов (HGFR, c-Met), представителей семейства RTK, а также ROS1 (c-ros) и Recepteur d'Origine Nantais (RON). Кризотиниб в зависимости от концентрации степени ингибирует активность ALK и c-Met в биохимических тестах, а также ингибирует фосфорилирование и модулирует киназозависимые фенотипы в рамках клеточных анализов. Кризотиниб обладает мощной и селективной ингибиторной активностью и индуцирует апоптоз линий опухолевых клеток, экспрессирующих продукты слияния ALK (в т.ч. EML4-ALK и NPM-ALK) либо демонстрирующих амплификацию ALK или MET. Противоопухолевый эффект кризотиниба дозозависим и коррелирует с выраженностью фармакодинамического ингибирования фосфорилирования продуктов слияния ALK (в т.ч. EML4-ALK и NPM-ALK) в опухолях *in vivo*. Кризотиниб также продемонстрировал мощную противоопухолевую активность и индуцирует апоптоз линий опухолевых клеток при использовании линии клеток NIH-3T3, экспрессирующих продукты слияния ROS1, обнаруживаемые в организме человека. Противоопухолевый эффект кризотиниба дозозависим и коррелирует с выраженностью фармакодинамического ингибирования фосфорилирования ROS1 в опухолях *in vivo*.

Лекарственная форма

Капсулы твердые желатиновые, с крышечкой розового цвета и корпусом белого цвета, содержимое капсул — белый или слегка желтоватый порошок.

Состав

1 капсула содержит:

активное вещество: кризотиниб — 200 мг, 250 мг.

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный — 2/2,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 83/103,75 мг, кальция фосфат — 83/103,75 мг, карбоксиметилкрахмал натрия — 20/25 мг, магния стеарат — 12/15 мг.

Состав корпуса желатиновой капсулы:

Дозировка 200 мг: желатин — 44,27 мг, титана диоксид — 1,33 мг;

крышка капсулы: желатин — 29,55 мг, титана диоксид — 0,6 мг, краситель железа оксид красный (E172) — 0,25 мг.

Дозировка 250 мг: желатин — 55,99 мг, титана диоксид — 1,14 мг, краситель железа оксид красный (E172) — 0,47 мг.

крышка капсулы: желатин — 37,33 мг, титана диоксид — 0,76 мг, краситель железа оксид красный (E172) — 0,31 мг.

Состав чернил: шеллак — 24–27%, этанол — 23–26%, изопропанол — 1–3%, бутанол — 1–3%, пропиленгликоль — 3–7%, краситель железа оксид черный (E172) — 24–28%, аммиака раствор концентрированный — 1–2%, калия гидроксид — 0,05–0,1%, вода очищенная — 15–18%.

Способ применения и дозы

Дозировка препарата подбирается индивидуально, как правило, она составляет 250 мг 2 раза в сутки.

Лечение препаратом длительное, до тех пор, пока имеется положительный эффект от терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

В исследованиях *in vitro* на гепатоцитах человека было показано, что клинически значимое лекарственное взаимодействие в результате опосредованного кризотинибом ингибирования метаболизма других ЛС, являющихся субстратами изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6, маловероятно (*R*-варфарин, *S*-мефенитоин, вальпроевая кислота, дронабинол, индометацин, *S*-варфарин, диклофенак, ибупрофен, аценокумарол, гексобарбитал, амитриптилин, ацетоминофен, галоперидол, дезипрамин, диазепам, золмитриптан, амфетамин, буфуролол, венфлаксин, дебризохин, доксепин, морфин).

In vitro кризотиниб является ингибитором изофермента CYP2B6, поэтому потенциально он может повышать плазменную концентрацию препаратов, преимущественно метаболизируемых изоферментом CYP2B6.

В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что кризотиниб ингибирует активность изоферментов CYP2B6 и CYP3A в степени, зависимой от времени.

Кризотиниб является субстратом изофермента CYP3A4/5 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что кризотиниб является ингибитором изофермента CYP3A.

Одновременное применение с лекарственными препаратами, являющимися субстратами УДФ-ГТ: исследования *in vitro* показали, что взаимодействие между препаратами, вследствие кризотинибопосредованного ингибирования метаболизма субстратов УДФ-ГТ маловероятно.

ЛС, способные повышать концентрацию кризотиниба в плазме крови

Комбинирование кризотиниба с сильными ингибиторами изофермента CYP3A может приводить к повышению его концентрации в плазме крови. Поэтому следует избегать комбинирования кризотиниба с сильными ингибиторами изофермента CYP3A, в т.ч. атазанавиром, кларитромицином, индинавиром, итраконазолом, кетоконазолом, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином, тролеандомицином и вориконазолом.

Комбинированный однократный пероральный прием кризотиниба в дозе 150 мг и кетоконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки приводит к увеличению системной экспозиции кризотиниба. При этом значения AUC_{inf} и C_{max} возрастают приблизительно в 3,2 и 1,4 раза соответственно по сравнению с приемом кризотиниба в монотерапии. Тем не менее, выраженность влияния ингибиторов изофермента CYP3A на значения экспозиции кризотиниба в равновесном состоянии не определена.

Грейпфрут или грейпфрутовый сок также могут повышать концентрацию кризотиниба в плазме крови, поэтому следует избегать их употребления на фоне терапии. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кризотиниба с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A.

ЛС, способные снижать концентрацию кризотиниба в плазме крови

Комбинирование кризотиниба с сильными индукторами изофермента CYP3A (диклофенак, азитромицин, эритромицин, кортизон, гестоден, аторвастатин, доксорубицин, галоперидол, амлодипин) может приводить к снижению его концентрации в плазме крови.

Поэтому следует избегать одновременного применения кризотиниба с сильными индукторами изофермента CYP3A, в т.ч. карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, рифабутином, рифампицином и препаратами зверобоя продырявленного.

Применение кризотиниба в дозе 250 мг 2 раза в сутки одновременно с рифампицином (в дозе 600 мг 1 раз в сутки) приводило к снижению значений АУСТ и Стах кризотиниба в равновесном состоянии на 84 и 79% соответственно по сравнению с приемом последнего в монотерапии.

ЛС, концентрации которых в плазме крови могут изменяться при их комбинировании с кризотинибом

Следует соблюдать осторожность при применении кризотиниба в комбинации с препаратами, преимущественно метаболизирующимися изоферментом CYP3A, возможно, может понадобиться снижение дозы этих препаратов. Следует избегать комбинирования кризотиниба с субстратами изофермента CYP3A, характеризующимися узким терапевтическим диапазоном (такие как алфентанил, циклоспорин, фентанил, хинидин, сиролimus, такролимус), а также с препаратами, применение которых может быть связано с развитием жизнеугрожающих аритмий (лимозид, дигидроэрготамин, эрготамин, а также астемизол, цизаприд и терфенадин).

После приема кризотиниба в дозе 250 мг 2 раза в сутки пациентами со злокачественными новообразованиями в течение 28 дней АУС мидазолама (при его пероральном приеме) была в 3,65 раза (90% ДИ: 2,63–5,07) выше, чем таковая на фоне монотерапии мидазоламом.

Комбинирование кризотиниба с препаратами, повышающими рН желудочного сока

Растворимость кризотиниба в воде зависит от рН: при низких (кислых) значениях рН растворимость его возрастает. Однократный прием 250 мг кризотиниба после применения 40 мг омепразола один раз в сутки в течение 5 дней приводит к повышению общей АУС_{inf} кризотиниба приблизительно на 10% и отсутствию изменения Стах кризотиниба в плазме крови; степень увеличения экспозиции препарата клинически незначительна. Таким образом, не требуется коррекция начальной дозы кризотиниба при одновременном применении с ЛС, вызывающими повышение рН желудочного сока (такие как ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или антациды).

Комбинирование с субстратами транспортеров

Кризотиниб является ингибитором P-gp *in vitro*. Поэтому он может повышать концентрации в плазме крови совместно принимаемых с ним ЛС, являющихся субстратами P-gp.

In vitro кризотиниб является ингибитором транспортных белков OAT1 и OAT2. В связи с этим кризотиниб потенциально может повышать концентрацию в плазме крови препаратов, являющихся субстратами этих белков.

В исследованиях *in vitro* кризотиниб в терапевтических концентрациях не ингибировал транспортные белки печени OATP1B1 или OATP1B3. Поэтому клинически значимое лекарственное взаимодействие в результате опосредованного кризотинибом ингибирования печеночного или почечного захвата ЛС, являющихся субстратами этих транспортеров, маловероятно.

In vitro в клинически значимых концентрациях кризотиниб не является ингибитором транспортных белков желчных солей.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Следует проводить стандартную поддерживающую терапию. Специфический антидот кризотиниба неизвестен.

Особые указания

Имеются сообщения о развитии лекарственно-индуцированной гепатотоксичности с летальным исходом у пациентов, принимающих кризотиниб. По данным клинических исследований частота данного осложнения составляет менее 0,5%. Характерны следующие симптомы: слабость, повышенная утомляемость, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, желтуха, потемнение мочи, генерализованный зуд, геморрагический диатез, особенно в сочетании с лихорадкой и сыпью.

На фоне терапии кризотинибом отмечались случаи развития тяжелых, жизнеугрожающих или фатальных ИЗЛ или пневмонита. Данное состояние развивалось в общем в течение 3 месяцев после начала терапии. Следует проводить постоянный мониторинг состояния пациентов на предмет развития клинических проявлений со стороны легких. При появлении нарушений, которые могут свидетельствовать о развитии ИЗЛ или пневмонита, необходимо выполнение обследования пациентов с целью исключения альтернативных причин данного состояния. После постановки диагноза ИЗЛ или пневмонита, связанного с проводимой терапией, кризотиниб следует отменить.

При появлении или усугублении нарушений зрения, в т.ч. диплопии, фотопсии, снижении четкости зрения, плавающего помутнения стекловидного тела следует оценить необходимость выполнения офтальмологического обследования. Данные нарушения обычно появляются в течение первых 2 недель приема препарата. Следует учитывать, что развитие плавающих помутнений стекловидного тела и/или фотопсии тяжелой степени или ухудшение этих нарушений может быть признаком разрыва сетчатки или угрозы отслойки сетчатки. Случаев необходимости временной либо полной отмены кризотиниба или снижения его дозы вследствие развития нарушений зрения зафиксировано не было.

Наиболее частыми побочными реакциями со стороны пищеварительной системы бывают тошнота, диарея, рвота и запор. Тошнота и рвота в среднем развиваются в течение 2–3 дней. Большинство реакций были слабыми или средними по степени тяжести, а их частота снижалась после 3–4 недель терапии. При развитии побочных эффектов со стороны пищеварительной системы может проводиться стандартная поддерживающая терапия противорвотными, противодиарейными и/или слабительными средствами.

На фоне терапии кризотинибом необходим мониторинг значений функциональных проб печени, в т.ч. активности АЛТ, АСТ и концентрации общего билирубина. Контроль следует проводить каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев терапии, затем с периодичностью не реже 1 раза в месяц или чаще при наличии соответствующих клинических показаний, на предмет повышения перечисленных показателей до уровня 2, 3 или 4 степени токсичности по классификации СТСАЕ. Дозу следует корректировать соответственно рекомендациям в разделе "Способ применения и дозы".

Во время терапии кризотинибом следует выполнять мониторинг клинического анализа крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы), частота которого должна быть увеличена при развитии отклонений от нормы 3 или 4 степени по классификации СТСАЕ, повышении температуры тела или инфекции. Мониторинг следует проводить по клиническим показаниям. Дозу следует корректировать соответственно рекомендациям в разделе "Способ применения и дозы".

При применении кризотиниба у пациентов, имеющих в анамнезе эпизоды удлинения интервала QTc, предрасположенных к данному состоянию или получающих лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT, следует рассмотреть вопрос о проведении

периодического мониторинга показателей ЭКГ и концентрации электролитов в крови. Дозу следует корректировать соответственно рекомендациям в инструкции к препарату.

Рекомендуется избегать применения кризотиниба у пациентов с врожденным синдромом удлинения интервала QT.

Имеются сообщения о случаях брадикардии, отмеченных в ходе клинических исследований. Обычно в этих случаях брадикардия протекает бессимптомно. Полный эффект кризотиниба на ЧСС может не проявляться в течение нескольких недель после начала терапии. В связи с возможным риском развития клинических проявлений брадикардии (обморок, головокружение, снижение АД) следует по возможности избегать одновременного применения кризотиниба и других лекарственных средств, снижающих ЧСС (например, бета-адреноблокаторов, недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов, таких как верапамил и дилтиазем, клонидин, дигоксин). Рекомендуется ежемесячно контролировать ЧСС и АД. В случае развития бессимптомной брадикардии коррекция дозы препарата не требуется. При развитии брадикардии, сопровождающейся соответствующими симптомами, следует приостановить терапию кризотинибом и оценить корректность назначения сопутствующей терапии.

На фоне приема кризотиниба были отмечены случаи развития кистозного поражения почек. У этих пациентов не наблюдалось клинически значимых отклонений в анализах мочи или нарушений функции почек, однако, у некоторых пациентов отмечалось распространение кисты за пределы почечной капсулы. При развитии кистозного поражения почек рекомендуется мониторинг, включающий в себя лабораторные и функциональные методы обследования.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Исследования влияния кризотиниба на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. Тем не менее, на фоне приема кризотиниба возможно развитие таких побочных эффектов, как нарушение зрения, головокружение или повышенная утомляемость, в связи с чем пациентам при возникновении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (управление автомобилем, работы с движущимися механизмами и т.д.).

Условия хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше +25 °С. Срок годности — 3 года.

ИМАТИНИБ

Торговые наименования: Гливек, Филахромин, Иматиниб, Иматиб, Имаглив, Генфатиниб, Гистамель, Неопакс, Цитониб

Противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы (Vcr-Abl тирозинкиназы) — аномального фермента, продуцируемого филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе.

Иматиниба мезилат — белый или почти белый с коричневатым или желтоватым оттенком кристаллический порошок. Растворим в водных буферных растворах при $\text{pH} \leq 5,5$; растворим очень незначительно или нерастворим в нейтральных/щелочных водных растворах. Растворимость в неводных растворителях варьируется от неограниченной до очень незначительной в диметилсульфоксиде, метаноле и этаноле; нерастворим в *n*-октаноле, ацетоне и ацетонитриле. Молекулярная масса 589,7.

Лекарственная форма

Капсулы твердые желатиновые, с корпусом и крышечкой капсулы непрозрачного, от желтого с коричневатым до желтого с оранжеватым оттенком, цвета; содержимое капсул — порошок или уплотненная порошковая масса от белого со слабым желтоватым оттенком до светло-желтого с коричневатым оттенком цвета.

Состав

активное вещество: иматиниба мезилат 59,75 мг; 119,5 мг (эквивалентно 50/100 мг иматиниба);

вспомогательные вещества: МКЦ — 48,95/97,9 мг; кросповидон — 4/8 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,15/2,3 мг; магния стеарат — 1,15/2,3 мг;

Капсула желатиновая

корпус: титана диоксид — 2/2 %; желатин — q.s. до 100 %;

крышечка: титана диоксид — 1/1 %; индигокармин — 0,0161/0,1333 %; желатин q.s. до 100 %.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды (для снижения риска развития желудочно-кишечных расстройств).

Дозы 400 мг и 600 мг в сутки принимают за 1 прием; суточную дозу 800 мг следует разделить на 2 приема — по 400 мг утром и вечером.

Пациентам, не имеющим возможности проглотить таблетку целиком, например, детям, препарат можно принимать в разведенном виде, для чего таблетки разводят водой или яблочным соком. Необходимое количество таблеток помещают в стакан, заливают жидкостью (приблизительно 50 мл жидкости для таблеток 100 мг и 100 мл — для таблетки 400 мг) и размешивают ложкой, в результате образуется суспензия. Получившуюся суспензию следует принимать внутрь сразу после приготовления.

Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

При хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) рекомендуемая доза иматиниба зависит от фазы заболевания. В хроническую фазу ХМЛ доза составляет 400 мг в сутки; в фазу акселерации и при бластном кризе — 600 мг в сутки.

В случае прогрессирования ХМЛ (на любой стадии), при отсутствии удовлетворительного ответа на терапию (отсутствие полного гематологического ответа после 3 ме-

сяцев лечения, цитогенетического — через 12 месяцев терапии или при утрате ранее достигнутого ответа), если отсутствуют выраженные побочные эффекты и нейтропения/тромбоцитопения, не связанные с лейкозом, возможно повышение дозы с 400 мг до 600 мг или до 800 мг у пациентов в хронической фазе заболевания, и с 600 мг до 800 мг в сутки у пациентов в фазе акселерации и при бластном кризе.

Расчет режима дозирования у детей старше 1 года основывается на площади поверхности тела. Рекомендуемая доза в сутки составляет 340 мг/м². Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата рекомендуется принимать одномоментно.

При Ph+ остром лимфобластном лейкозе рекомендуемая доза препарата иматиниба составляет 600 мг в сутки.

При миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях у взрослых рекомендуемая доза препарата иматиниб составляет 400 мг в сутки.

При применении препарата иматиниб в качестве адъювантной терапии у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. Минимальная продолжительность лечения 3 года. Оптимальная длительность адъювантной терапии не установлена.

При неоперабельных и/или метастатических злокачественных ГИСО рекомендуемая доза препарата иматиниб составляет 400 мг в сутки. При отсутствии побочных эффектов препарата и недостаточного ответа возможно увеличение суточной дозы препарата иматиниб с 400 мг до 600 мг или до 800 мг.

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию иматинибом следует прекратить.

При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме рекомендуемая доза иматиниба составляет 800 мг в сутки.

При системном мастоцитозе при отсутствии D816V c-Kit мутации или неизвестном мутационном статусе или недостаточной эффективности предшествующей терапии рекомендуемая доза иматиниба у взрослых составляет 400 мг в сутки. При системном мастоцитозе обусловленном аномальной FIP1L1-PDGFR α -тирозинкиназой, образующейся в результате слияния генов Fip likel и PDGFR, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг в сутки.

При ГЭС и/или хроническом эозинофильном лейкозе (ХЭЛ) у взрослых пациентов рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки. У пациентов с ГЭС/ХЭЛ, обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR α -тирозинкиназой, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг в сутки.

При рецидивирующем или рефрактерном Ph+ ОЛП у взрослых пациентов рекомендованная доза составляет 600 мг в сутки.

Применение иматиниба у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, пациентам с нарушениями функции печени иматиниб следует назначать в минимальной суточной дозе — 400 мг. При развитии выраженных нежелательных токсических эффектов дозу препарата необходимо уменьшить. Следует с особой осторожностью назначать препарат пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с нарушениями функции почек или у пациентов, которым требуется систематическое проведение гемодиализа, лечение иматинибом следует начинать с минимальной эффективной дозы — 400 мг 1 раз в сутки, соблюдая осторожность.

При непереносимости иматиниба начальная доза препарата может быть снижена, при недостаточной эффективности — увеличена.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Коррекция режима дозирования при развитии негематологических побочных эффектов препарата

При развитии любого серьезного негематологического побочного эффекта, связанного с приемом препарата, терапию следует прервать до разрешения ситуации. Затем лечение может быть возобновлено с использованием дозы препарата, величина которой зависит от тяжести наблюдавшегося побочного эффекта.

При увеличении концентрации билирубина и активности "печеночных" трансаминаз в сыворотке крови, соответственно в 3 и 5 раз превышающих верхнюю границу нормы (ВГН), лечение препаратом следует временно приостановить до снижения концентрации билирубина до значения менее $1,5 \times \text{ВГН}$ и активности "печеночных" трансаминаз до значений менее $2,5 \times \text{ВГН}$.

Терапию иматинибом возобновляют с уменьшенной суточной дозы: у взрослых дозу уменьшают с 400 мг до 300 мг в сутки или с 600 мг до 400 мг в сутки, или с 800 мг до 600 мг в сутки; у детей — с 340 мг/м^2 до 260 мг/м^2 в сутки.

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных побочных эффектов со стороны системы кроветворения (тяжелые тромбоцитопения, нейтропения):

При системном мастоцитозе (СМ) и (ГЭС/ХЭЛ), обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR α -тирозинкиназой (начальная доза иматиниба 100 мг), в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов в крови до уровня $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов в крови до уровня $< 50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не возрастет $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов не увеличится до $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$, затем возобновить лечение препаратом иматиниб в дозе, применявшейся до прерывания терапии.

При хронической фазе ХМЛ у детей и взрослых, ГИСО у взрослых пациентов, миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная суточная доза для взрослых — 400 мг, для детей — 340 мг/м^2) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов до уровня $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов до уровня $50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не возрастет до $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов не увеличится до $> 75 \times 10^9/\text{л}$, затем возобновить лечение иматинибом в дозе, применявшейся до прерывания терапии.

В случае повторного снижения числа нейтрофилов до уровня $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов до уровня $< 50 \times 10^9/\text{л}$ следует повторить вышеуказанные действия, а затем возобновить лечение иматинибом в уменьшенной дозе 300 мг (у детей 260 мг/м^2).

В фазу акселерации и бластного криза ХМЛ у детей и взрослых и при Ph+ОЛЛ у взрослых пациентов (начальная суточная доза для взрослых — 600 мг, для детей — 340 мг/м^2)

в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов до уровня $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или числа тромбоцитов до уровня после одного и более месяцев лечения рекомендуется:

- проверить, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга);

- если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить дозу иматиниба до 400 мг (у детей – 260 мг/м²);

- если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 300 мг (у детей – 200 мг/м²);

- если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не возрастет до $> 1 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов не увеличится до $> 20 \times 10^9/\text{л}$; затем возобновить лечение иматинибом в дозе 300 мг (у детей – 200 мг/м²).

При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме (начальная доза иматиниба 800 мг) в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не возрастет до $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов не увеличится до $> 75 \times 10^9/\text{л}$, затем возобновить лечение иматинибом в дозе 600 мг.

В случае повторного снижения числа нейтрофилов до уровня $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов до уровня $< 50 \times 10^9/\text{л}$ следует вышеуказанные действия повторить, а затем возобновить лечение иматинибом в уменьшенной дозе 400 мг.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Препараты, которые могут снижать концентрацию иматиниба в плазме крови (совместное применение не рекомендуется):

Одновременное применение иматиниба с препаратами, являющимися *индукторами изоферментами CYP3A4 (рифампицин, дексаметазон, препараты из зверобоя продырявленного, противосудорожные препараты: карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон)* может привести к ускорению метаболизма иматиниба и, как следствие, к снижению его концентрации в плазме крови. Согласно результатам исследований, концентрация иматиниба снижается на 54–74%.

Препараты, которые могут повышать концентрацию иматиниба в плазме крови

При одновременном применении препарата иматиниба с препаратами, *ингибирующими изофермент CYP3A4 цитохрома P450*, например, *ингибиторы протеазы (индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, теллапревир, нелфинавир, боцепревир, позаконазол, вориконазол, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин)*, возможно замедление метаболизма иматиниба и увеличения его концентрации в плазме крови (C_{max} увеличивается на 26%, AUC – на 40%).

Необходимо соблюдать осторожность при необходимости совместного назначения комбинаций иматиниба с этими препаратами или другими ингибиторами CYP3A4.

Препараты, концентрация которых может изменяться при назначении иматиниба

Иматиниб способен ингибировать некоторые *изоферменты цитохрома P450*. При совместном назначении иматиниба и *симвастатина* отмечается увеличение C_{max} и AUC симвастатина увеличивается в 2 и 3,5 раза соответственно, что обусловлено ингибированием CYP3A4 иматинибом.

Иматиниб способен увеличивать концентрации других препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (триазолобензодиазепины, дигидропиридиновые блокаторы "медленных" кальциевых каналов (амлодипин, нифедипин и т.д.), большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов).

Рекомендуется соблюдать особую осторожность при одновременном применении иматиниба и препаратов, которые являются субстратами изофермента CYP3A4 и имеющих узкий терапевтический диапазон (например, такролимус, сиролимус, эрготамин, фентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин, циклоспорин и пимозид). Иматиниб также ингибирует *in vitro* изоферменты CYP2C9, CYP2C19.

При совместном применении иматиниба с варфарином наблюдалось увеличение протромбинового времени (ПВ). При одновременном применении с кумариновыми производными необходим краткосрочный мониторинг ПВ в начале и в конце терапии препаратом, а также при изменении режима дозирования иматиниба. В качестве альтернативы варфарину следует рассмотреть возможность использования низкомолекулярных гепаринов.

При комбинации иматиниба с химиотерапевтическими препаратами в высоких дозах возможно развитие транзиторной гепатотоксичности, проявляющейся повышением активности "печеночных" трансаминаз в сыворотке крови и гипербилирубинемией.

Следует контролировать функцию печени при комбинации иматиниба и гепатотоксичных режимов химиотерапии.

In vitro иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует изофермент CYP3A4. При применении иматиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки вместе с метопрололом (субстратом изофермента CYP2D6), отмечается повышение C_{max} и AUC приблизительно на 21 %, однако, учитывая несущественное усиление эффектов субстратов изофермента CYP2D6 при их совместном применении с иматинибом, изменения режима дозирования подобных препаратов не требуется.

In vitro иматиниб ингибирует *O*-глюкоронидацию ацетаминофена/парацетамола (константа ингибирования — K_i 58,5 мкМ). Однако, применение иматиниба (в дозе 400 мг в сутки в течение 8 дней) с ацетаминофеном/парацетамолом (однократный прием 1000 мг на восьмой день) у пациентов с ХМЛ не приводило к изменению фармакокинетики ацетаминофена/парацетамола. Фармакокинетика иматиниба не изменялась при однократном приеме ацетаминофена/парацетамола. Сведения о фармакокинетики или безопасности одновременного применения иматиниба в дозах >400 мг/день с ацетаминофеном/парацетамолом или длительного одновременного применения ацетаминофена/парацетамола и иматиниба отсутствуют.

У пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксидом натрия, возможно снижение его плазменной концентрации при совместном применении с иматинибом.

Недостаточно изучен вопрос лекарственного взаимодействия иматиниба и препаратов для химиотерапии у пациентов с Ph+ ОЛЛ.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном использовании иматиниба и химиотерапевтических препаратов в связи с возможным повышением риска развития лекарственных осложнений, таких как гепатотоксичность, миелосупрессия и др.

Имеются сообщения о развитии поражения печени при совместном применении иматиниба и аспарагиназы.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Опыт применения иматиниба в дозах, превышающих терапевтические, ограничен. В спонтанных сообщениях и научных публикациях отмечались единичные случаи передозировки препаратом. В целом, исход таких случаев был благоприятным.

Антидот к иматинибу неизвестен. При передозировке рекомендуется медицинское наблюдение и проведение симптоматической терапии.

При приеме иматиниба в дозе 1200–1600 мг в сутки в течение 10 дней наблюдались тошнота, рвота, диарея, сыпь, эритема, отеки, местная припухлость, повышенная утомляемость, мышечные спазмы, тромбоцитопения, панцитопения, боль в животе, головная боль, снижение аппетита.

При приеме препарата в дозе 1800–3200 мг (наибольшая доза составляла 3200 мг в сутки в течение 6 дней) отмечались слабость, миалгия, повышение активности креатинфосфокиназы и концентрации билирубина, боли в животе.

При однократном применении иматиниба в дозе 6400 мг у пациента развились тошнота, рвота, боль в животе, гипертермия, отек лица, снижение количества нейтрофилов и повышение активности "печеночных" трансаминаз в сыворотке крови.

При однократном приеме препарата в дозе 8–10 г отмечались рвота и боли в животе.

Передозировка у детей и подростков

При однократном приеме препарата в дозе 400 мг у трехлетнего ребенка отмечались рвота, диарея и анорексия.

При однократном приеме препарата в дозе 980 мг у ребенка в возрасте трех лет наблюдались снижение количества лейкоцитов в крови и диарея.

Особые указания

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени, поскольку возможно усиление действия иматиниба.

Рекомендации по применению иматиниба у пациентов с нарушениями функции почек в настоящее время отсутствуют.

В период лечения следует контролировать массу тела пациента для своевременного выявления задержки жидкости в организме; систематически проводить полный клинический анализ периферической крови; регулярно проводить контроль функции печени.

При возникновении нейтропении и тромбоцитопении, а также в случае повышения активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и содержания билирубина рекомендуется временно отменить иматиниб или уменьшить дозу.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Учитывая, что иматиниб может вызывать головокружение и затуманивание зрения, рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с механизмами.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше + 25 °С.

ДАЗАТИНИБ

Торговые наименования: Дазатиниб–натив, Спрайсел

Противоопухолевое средство представляет собой ингибитор тирозиновых киназ BCR-ABL и тирозиновых киназ семейства SRC, а также множество других онкогенных киназ, PDGFR-рецептор и киназу эфринавого (EPH) рецептора. За счет ингибирования данных белков происходит ингибирование роста клеточных линий острого лимфобластного лейкоза, хронического миелолейкоза.

Дазатиниб ингибирует тирозинкиназу BCR-ABL и тирозинкиназы семейства SRC, а также многие другие онкогенные киназы, включая c-KIT, киназу эфринавого (EPH) рецептора и PDGFR-рецептор. Дазатиниб связывается с активной и неактивной формами фермента BCR-ABL и в субнанолярных концентрациях (0,6–0,8 нмоль/мл) ингибирует ее.

В условиях *in vitro* дазатиниб проявляет активность на клеточных моделях лейкоза, как в отношении чувствительных, так и резистентных к иматинибу клеток. Дазатиниб преодолевает резистентность к иматинибу, связанную с гиперэкспрессией BCR-ABL, мутациями домена BCR-ABL киназы, активацией альтернативных механизмов, индуцирующих киназы семейства SRC (LYN, ISK), а также с гиперэкспрессией гена множественной лекарственной резистентности.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Состав

активное вещество: дазатиниб – 140 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 189 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 189 мг, гипролоза – 16,8 мг, кроскармеллоза натрия – 22,4 мг, магния стеарат – 2,8 мг.

пленочная оболочка, 23 мг: поливиниловый спирт – 40%, макрогол – 20,2%, тальк – 14,8%, краситель солнечный закат желтый (E110), алюминиевый лак – 13,91%, титана диоксид – 10,14%, краситель железа оксид желтый – 0,91%, краситель индигокармин (E132), алюминиевый лак – 0,04%.

Способ применения и дозы

Перорально, первая доза 100 мг 1 раз в сутки, далее доза корректируется в зависимости от выбранной терапии, клинических показателей, индивидуальных особенностей пациента. Таблетки следует принимать внутрь целиком, независимо от приема пищи.

Передозировка

Клинических исследований передозировки не проводилось, лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Дазатиниб является субстратом изофермента CYP3A4. Ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, ритонавир, атазанавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, телитромицин, грейпфрутовый сок) могут повышать концентрацию дазатиниба в плазме крови, поэтому следует избегать их совместного применения с дазатинибом. Пациенты, у которых не удается избежать системного приема мощного ингибитора изофермента CYP3A4, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления признаков токсичности.

Индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать концентрацию дазатиниба в плазме. Следует избегать совместного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4 с дазатинибом. Пациентам, принимающим индукторы изофермента CYP3A4 (например, *дексаметазон, фенитоин, карбамазепин; рифампицин, фенobarбитал* или препараты *зверобоя продырявленного*), вместо этих препаратов следует назначать препараты, не обладающие (или обладающие в минимальной степени) способностью индуцировать этот изофермент.

Длительное подавление секреции кислоты желудочного сока *блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов и ингибиторами протонной помпы* (например, *фамотидином и омепразолом*) может приводить к снижению концентрации дазатиниба. Совместное применение этих препаратов и дазатиниба не рекомендуется. В качестве их альтернативы можно использовать антациды.

Дазатиниб является ингибитором изофермента CYP3A4, поэтому его совместное применение с субстратами изофермента CYP3A4 может усилить действие данного субстрата. Субстраты изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном, такие как *алфентанил, астемизол, терфенадин, цизаприд, циклоспорин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus, такролимус и алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин)* следует применять с осторожностью у пациентов, получающих дазатиниб.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Клинических исследований передозировки не проводилось, лечение симптоматическое.

Особые указания

С осторожностью применять при печеночной недостаточности, одновременно с антикоагулянтами и препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов; при удлинении интервала QT или риске его удлинения (также при одновременном приеме препаратов, удлиняющих интервал QT); одновременно с субстратами изофермента CYP3A4, одновременно применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном.

В период лечения следует проводить полный клинический анализ крови еженедельно первые 2 месяца лечения, а затем ежемесячно или чаще, по клиническим показаниям. Угнетение костномозгового кроветворения обычно обратимо и проходит при временной отмене или снижении дозы дазатиниба.

Большинство случаев кровотечений на фоне применения дазатиниба были связаны с тяжелой тромбоцитопенией. Тяжелые кровоизлияния в головной мозг, включая фатальные, зарегистрированы у менее 1% пациентов, получавших дазатиниб; тяжелые желудочно-кишечные кровотечения отмечены у 4% пациентов. Другие тяжелые кровотечения зарегистрированы у 2% пациентов.

При появлении одышки или сухого кашля необходим рентгенологический контроль органов грудной клетки.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Если пациент отмечает связанные с лечением симптомы, такие как головокружение и нарушения зрения, влияющие на его способность к концентрации и быстроту реакции, рекомендуется отказаться от управления автотранспортом и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше + 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

НИЛОТИНИБ

Торговые наименования: Тасигна, Луцинил, Нилотиниб-Натив

Ингибирует протеинкиназную активность Vcr-ab1 онкопротеина в линейных клетках и в первичных лейкозных клетках с положительной филадельфийской хромосомой. Индуцирует апоптоз и селективно ингибирует пролиферацию в клеточных линиях и в первичных лейкоэмических клетках, в геноме которых имеется филадельфийская хромосома.

Не обладает активностью против серин-протеинкиназы, но эффективен в отношении рецептора тирозинкиназной активности (Kit), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и эфринрецепторных киназ, ингибирование которых происходит при концентрации препарата в диапазоне пероральной терапевтической дозы.

Лекарственная форма

Капсулы твердые желатиновые, непрозрачные, красно-коричневого цвета, с осевой маркировкой черными чернилами; содержимое капсул — порошок от белого до желтовато-белого цвета.

Состав

Для дозировки 150 мг:

активное вещество: нилотиниба гидрохлорида моногидрат — 165,45 мг (эквивалентно 150 мг нилотиниба);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 117,08 мг; кросповидон — 11,93 мг; полоксамер 188 — 2,39 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,58 мг; магния стеарат — 1,58 мг; оболочка: желатин — 74,54 мг; титана диоксид (E171) — 0,76 мг; краситель железа оксид желтый (E172) — 0,34 мг; краситель железа оксид красный (E172) — 0,36 мг;

чернила черные: шеллак (E904); краситель железа оксид черный (E172); вода; пропиленгликоль.

Для дозировки 200 мг:

активное вещество: нилотиниба гидрохлорида моногидрат — 220,6 мг (эквивалентно 200 мг нилотиниба);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 156,11 мг; кросповидон — 15,91 мг; полоксамер 188 — 3,18 мг; кремния диоксид коллоидный — 2,1 мг; магния стеарат — 2,1 мг; оболочка: желатин — 98,82%; титана диоксид (E171) — 1%; краситель железа оксид желтый (E172) — 0,18%;

чернила красные: шеллак (E904); промышленный метилированный спирт; краситель железа оксид красный (E172); вода очищенная; n-бутанол; лецитин (E322); антивспенивающее вещество ДС1510, или *чернила красные:* шеллак (E904); пропиленгликоль; краситель железа оксид красный (E172); калия гидроксид; вода

Способ применения и дозы

Внутри по 400 мг 2 раза/сут. Лечение продолжается до тех пор, пока отмечается клинический эффект. Максимальная суточная доза: 400 мг.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами (ЛС) и другие формы взаимодействия

Нилотиниб метаболизируется главным образом в печени, а также является субстратом для системы выведения многих ЛС — Р-гр. На абсорбцию и последующую элиминацию нилотиниба могут повлиять ЛС, действующие на изофермент CYP3A4 и/или Р-гр.

ЛС, которые могут повышать концентрацию нилотиниба в плазме крови

В клинических исследованиях при применении нилотиниба вместе с *иматинибом* (субстрат и модератор изофермента CYP3A4 и P-gp) оба ЛС незначительно ингибировали изофермент CYP3A4 и P-gp, при этом AUC иматиниба повышалась на 18–39%, а AUC нилотиниба — на 18–40%.

Биодоступность нилотиниба у здоровых добровольцев увеличивалась в 3 раза при одновременном применении с сильным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом. Поэтому следует избегать одновременного применения нилотиниба с ЛС, являющимися сильными *ингибиторами изофермента CYP3A4* (например, *кетоконазол, итраконазол, ворикоконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин*), и рассмотреть возможность альтернативной терапии ЛС, не ингибирующими или незначительно ингибирующими изофермент CYP3A4. При необходимости лечения ЛС, являющимися сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, лечение нилотинибом должно быть по возможности приостановлено, если нилотиниб не отменяют, то необходимо проводить тщательный индивидуальный контроль для выявления возможного удлинения интервала QTcF.

Следует также избегать одновременного применения нилотиниба с *грейпфрутовым соком* и другими продуктами, являющимися известными ингибиторами изофермента CYP3A4.

ЛС, которые могут снижать концентрацию нилотиниба в плазме крови

При применении нилотиниба вместе с *индуктором изофермента CYP3A4 рифампицином* (в дозе 600 мг/сут в течение 12 дней) отмечалось снижение системной экспозиции нилотиниба (AUC) приблизительно на 80%.

Индукторы изофермента CYP3A4 могут усиливать метаболизм нилотиниба и снижать его концентрацию в плазме крови. При одновременном приеме нилотиниба с лекарственными препаратами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. *фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой продырявленный*) возможно снижение концентрации нилотиниба. При необходимости терапии лекарственными препаратами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4, следует рассмотреть возможность терапии альтернативными лекарственными препаратами или применения средств, оказывающих меньшее индуцирующее влияние на изофермент CYP3A4.

Растворимость нилотиниба pH-зависима — при повышении pH (снижение кислотности) растворимость уменьшается. У здоровых лиц с выраженным повышением pH на фоне приема *эзомепразола* (в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней) снижение всасывания нилотиниба было умеренным (уменьшение C_{max} и AUC на 27 и 34% соответственно). При необходимости нилотиниб можно применять одновременно с эзомепразолом или другими *ингибиторами протонной помпы*.

В исследовании у здоровых добровольцев не было выявлено каких-либо существенных изменений в фармакокинетике нилотиниба при приеме в дозе 400 мг через 10 часов после приема *фамотидина* и за 2 часа до приема фамотидина. Таким образом, если на фоне терапии нилотинибом применение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов является необходимым, их следует принимать за 10 часов до или через 2 часа после приема нилотиниба.

В том же исследовании было показано, что применение *антацидов (гидроксид алюминия/гидроксид магния/симетикон)* за 2 часа до или через 2 часа после приема нилотиниба в дозе 400 мг также не изменяет фармакокинетiku нилотиниба. Поэтому при необходимости применения антацидов их следует принимать за 2 часа до или примерно через 2 часа после приема нилотиниба.

Влияние нилотиниба на концентрацию в плазме крови ЛС, применяемых в качестве сопутствующей терапии

Нилотиниб является конкурентным ингибитором *изоферментов CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 и UGT1A1 in vitro*, при этом самое низкое значение константы ингибирования (K_i) составляет 0,13 мкмоль для CYP2C9. У здоровых лиц применение нилотиниба с варфарином (субстрат CYP2C9) не оказывает клинически значимое влияние на фармакокинетику или фармакодинамику варфарина. При необходимости нилотиниб следует применять одновременно с варфарином без увеличения противосвертывающего эффекта последнего.

Имеются данные, что у пациентов с ХМЛ при одновременном применении 400 мг нилотиниба 2 раза в сутки на протяжении 12 дней и *мидазолама* (субстрат CYP3A4) системная экспозиция последнего при приеме внутрь увеличивается в 2,6 раза. Нилотиниб является умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, в связи с чем при одновременном применении ЛС, метаболизирующихся главным образом с участием изофермента CYP3A4 (например, некоторые *ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы*), их системная экспозиция может увеличиваться. При одновременном применении нилотиниба и ЛС, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, имеющих узкий терапевтический индекс (в т.ч. *алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, фентанил, сиролimus, такролимус*), может потребоваться соответствующий контроль и коррекция дозы.

Антиаритмические средства и другие ЛС, вызывающие удлинение интервала QT

Не следует применять нилотиниб с *антиаритмическими ЛС* (например, *амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол*) и другими ЛС, вызывающими удлинение интервала QT (например, *хлорохин, галофантрин, кларитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил и пимозид*).

Другие виды взаимодействия, которые могут повлиять на концентрацию нилотиниба в сыворотке крови

При одновременном приеме с пищей отмечается увеличение абсорбции и биодоступности нилотиниба, приводящее к повышению его плазменной концентрации. При необходимости возможно применение нилотиниба вместе со стимуляторами гемопоэза, такими как эритропоэтины, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, а также с гидроксикарбамидом и анагрелидом.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы: сообщалось о единичных случаях намеренной передозировки нилотиниба, в которых осуществлялся прием неустановленного количества капсул одновременно с алкоголем и другими лекарственными средствами. Отмечалось развитие нейтропении, рвоты и сонливости. Изменений ЭКГ и признаков токсического поражения печени отмечено не было. Во всех случаях отмечалось выздоровление.

Лечение: в случае передозировки нилотиниба необходимо обеспечить наблюдение за пациентом, а также применить соответствующую симптоматическую терапию.

Особые указания

Лечение должны осуществлять специалисты, имеющие опыт лечения ХМЛ.

Поскольку при применении нилотиниба возможно развитие тромбоцитопении, нейтропении и анемии (наиболее часто у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации), следует проводить клинический анализ крови каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев терапии препаратом, а затем – ежемесячно или в случае клинической необходимости. Миелосу-

прессия, возникающая на фоне терапии, как правило, является обратимой и управляемой. Нормализации количества тромбоцитов и нейтрофилов обычно удавалось достигнуть после временного прекращения терапии нилотинибом или снижения дозы препарата.

При применении нилотиниба в клинических исследованиях нечасто (0,1–1 %) отмечались случаи внезапной смерти пациентов с заболеваниями сердца или высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Эти пациенты часто имели сопутствующие заболевания и получали сопутствующую терапию. Нарушения реполяризации желудочков могут являться дополнительным фактором риска. По данным постмаркетинговых исследований расчетная частота спонтанных сообщений о случаях внезапной смерти составила 0,02 % на 1 пациента в год.

При повышении активности липазы в плазме крови, сопровождающимся абдоминальными симптомами, прием препарата должен быть прекращен, проведено соответствующее обследование пациента с целью исключения панкреатита.

При применении нилотиниба рекомендуется проводить ежемесячный контроль функции печени (трансаминазы, билирубин).

Поскольку у больных, перенесших тотальную гастрэктомию, биодоступность нилотиниба может быть снижена, необходим тщательный контроль за состоянием данных пациентов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Некоторые побочные эффекты препарата, в т.ч. головокружение или зрительные нарушения, могут отрицательно влиять на способность к управлению транспортными средствами и занятию потенциально опасными видами деятельности, требующим повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Поэтому в период лечения пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и других потенциально опасных видах деятельности.

Условия хранения

При температуре не выше +30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СОРАФЕНИБ

Торговые наименования: Нексавар, Сорафениб–натив

Противоопухолевое средство. Сорафениб является мультикиназным ингибитором. Уменьшает пролиферацию опухолевых клеток *in vitro*.

Показано, что сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β). Полагают, что некоторые из этих киназ задействованы в сигнальных системах опухолевой клетки, в процессах ангиогенеза и апоптоза. Сорафениб подавляет рост опухоли при печеночно-клеточном раке и почечно-клеточном раке у человека.

Лекарственная форма

Капсулы твердые желатиновые, содержимое капсул — белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

Состав

активное вещество: сорафениба тозилат 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания);

вспомогательные вещества: МКЦ; натрия кроскармеллоза; гипромеллоза (5 сР); магния стеарат; натрия лаурилсульфат; гипромеллоза (15 сР);

оболочка: гипромеллоза; макрогол 3350; диоксид титана; оксид железа красный.

Способ применения и дозы

Внутрь по 400 мг 2 раза в сутки в промежутках между приемами пищи.

Высшая суточная доза: 800 мг.

Высшая разовая доза: 400 мг.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Индукторы изофермента CYP3A4 (в т. ч. *рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, дексаметазон* и препараты, содержащие экстракт травы *зверобоя*) способны усиливать метаболизм сорафениба и, таким образом, снижать его концентрацию в организме. Продолжительный одновременный прием сорафениба совместно с *рифампицином* приводил к уменьшению AUC сорафениба в среднем на 37%.

Клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие сорафениба с *ингибиторами CYP3A4* маловероятно.

Одновременный прием сорафениба и *варфарина* не привел к изменению средних значений протромбинового времени и МНО по сравнению с плацебо. Однако рекомендуется регулярное определение МНО у всех пациентов, получающих сочетанную терапию варфарином и сорафенибом.

В результате одновременного применения сорафениба и *паклитаксела* имело место увеличение, а не снижение экспозиции 6-ОН-паклитаксела, активного метаболита паклитаксела, который образуется с помощью CYP2C8. Эти данные свидетельствуют о том, что сорафениб *in vivo* может не являться ингибитором CYP2C8.

Одновременное применение сорафениба и *циклофосамида* приводило к незначительному снижению экспозиции циклофосамида, однако при этом не наблюдалось снижения системной экспозиции 4-ОН-циклофосамида, являющегося активным метаболитом.

том циклофосфамида, который образуется в основном с помощью CYP2B6. Эти данные свидетельствуют о том, что сорафениб *in vivo* может не являться ингибитором CYP2B6.

Одновременное применение *паклитаксела* (по 225 мг/м² 1 раз в 3 недели) и *карбоплатина* (AUC=6) с сорафенибом (по 400 мг 2 раза/сут без перерыва в применении сорафениба) приводило к увеличению экспозиции сорафениба на 35%, паклитаксела — на 29% и 6-ОН производного паклитаксела — на 50%. Фармакокинетика карбоплатина оставалась неизменной. Клиническое значение данных изменений неизвестно.

Одновременное применение *капецитабина* (по 750-1050 мг/м² с 1 по 14 дни через каждый 21 день) и сорафениба (по 200 или 400 мг 2 раза/сут без перерывов в приеме) не приводило к существенным изменениям в экспозиции сорафениба. Однако экспозиция капецитабина увеличилась на 15–50%, а экспозиция 5-фторурацила (метаболит капецитабина) возрастала на 0–52%. Клиническое значение данных изменений неизвестно.

Одновременное применение сорафениба и *доксорубина* приводит к увеличению AUC доксорубина на 21%. При одновременном назначении сорафениба и иринотекана, активный метаболит которого SN-38 в дальнейшем метаболизируется с участием UGT1A1, отмечалось увеличение AUCSN-38 на 67-120% и увеличение AUC иринотекана на 26-42%. Клиническое значение данных наблюдений неизвестно.

Одновременное применение *доцетаксела* (по 75 или 100 мг/м² однократно через каждый 21 день) и сорафениба (200 или 400 мг 2 раза/сут со 2-го по 19-й день в течение 21-дневного цикла) с 3-дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением AUC и C_{max} доцетаксела соответственно на 36–80% и 16–32%. При данной комбинации необходима осторожность.

Одновременное применение неомидина, несистемного антибактериального препарата, применяемого для эрадикации желудочно-кишечной флоры, воздействует на энтерогепатическую циркуляцию сорафениба, приводя к снижению экспозиции сорафениба. У здоровых добровольцев, получавших в течение 5 дней неомидин, средняя биодоступность сорафениба снижалась до 54%. Клиническое значение этих данных неизвестно. Влияние других антибиотиков не изучалось, но будет, по всей вероятности, зависеть от способности снижать активность глюкуронидазы.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Усиление побочных эффектов.

Лечение симптоматическое, отмена препарата.

Особые указания

Лечение сорафенибом следует проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Во время терапии сорафенибом необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты).

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме сорафениба были кожные реакции в области конечностей (ладонно-подошвенная эритродизестезия) и сыпь. Лечение местное, симптоматическое при 1–2 степени тяжести. В тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию сорафенибом отменяют.

У больных, получавших сорафениб, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкий или умеренный характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения сорафенибом необходимо регулярно контролировать АД.

Сорафениб может привести к увеличению риска кровотечений. При совместном назначении варфарина и сорафениба у некоторых пациентов отмечались эпизоды кровоточивости и повышение МНО. При совместном назначении варфарина и сорафениба необходимо регулярно определять МНО, ПТИ и отслеживать клинические признаки кровоточивости.

При возникновении ишемии и/или инфаркта миокарда следует временно или постоянно прекратить терапию сорафенибом.

С осторожностью назначают сорафениб вместе с препаратами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием UGT1A1 (например, иринотекан).

Во время лечения сорафенибом и как минимум в течение 3-х месяцев после необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше + 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СУНИТИНИБ

Торговые наименования: Сутент, Сунитиниб–натив

Противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназ. Способен одновременно ингибировать рецепторы различных тирозинкиназ (PTK), участвующих в процессах роста опухолей, патологического ангиогенеза и образования метастазов.

Проявляет ингибирующую активность в отношении многих киназ (> 80 киназ), является мощным ингибитором рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α и PDGFR β), рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3), рецептора фактора стволовых клеток (KIT), рецептора Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT), рецептора колониестимулирующего фактора (CSF-IR) и рецептора нейротрофического глиального фактора (RET). Активность основного метаболита была сходной с таковой сунитиниба.

Сунитиниб ингибировал фосфорилирование многих PTK (PDGFR β , VEGFR2 и KIT) в ксенографтах опухолей, экспрессирующих целевые PTK *in vivo* и продемонстрировал подавление роста опухоли или ее регрессию и/или подавление метастазов на экспериментальных моделях различных опухолей. Показана способность сунитиниба ингибировать рост опухолевых клеток, экспрессирующих deregулированные целевые PTK (PDGFR, RET или KIT) *in vitro* и PDGFR β - и VEGFR2-зависимый ангиогенез *in vivo*.

Лекарственная форма

Капсулы в твердой желатиновой оболочке, светлого коричневато-оранжевого цвета. Надпись на капсуле любой дозировки наносится белыми чернилами. Содержимое капсул: гранулы от желтого до оранжевого цвета.

Состав

активное вещество: сунитиниба малат – 16,7 мг; 33,4 мг; 66,8 мг, соответствует 12,5, 25 или 50 мг сунитиниба;

вспомогательные вещества: маннитол; натрия кроскармеллоза; повидон; магния стеарат;

состав оболочки капсулы: желатин; титана диоксид; железа оксид красный; в капсулах по 25 и 50 мг дополнительно содержится железа оксид желтый и железа оксид черный;

состав чернил: шеллак; повидон; титана диоксид.

Способ применения и дозы

Внутри, прием препарата не зависит от приема пищи.

Доза составляет 25–75 мг/сут. Схема лечения зависит от показаний и клинической ситуации.

Внутри, обычно по 50 мг в день в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели (режим 4/2). Суточная доза – 25–87,5 мг. Полный цикл терапии – 6 недель.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Ингибиторы изофермента СР3А4 (кетоконазол, итраконазол, метронидазол, имидазол, продукты биотрансформации эритромицина и диклофенака, индинавир) – увеличение концентрации сунитиниба в крови, повышение его токсичности. Одновременное применение не рекомендуется. При невозможности избежать данной комбинации дозу сунитиниба снижают, минимальная суточная доза – 37,5 мг.

Индукторы изофермента СРЗА4 (токоферол, зверобой, дексаметазон, карбамазепин, рифампин, сульфинпиразон) вызывают снижение концентрации сунитиниба в крови, снижение его эффективности. Одновременное применение не рекомендуется. При невозможности избежать данной комбинации дозу сунитиниба повышают на 12,5 мг, максимальная суточная доза — 87,5 мг.

Непрямые антикоагулянты (*аценокумарол (синкумар), варфарин, фениндион (фенилин)*) — риск развития кровотечений, требуется контроль свертываемости крови.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Лечение: симптоматическое, индукция рвоты, промывание желудка, специфического антидота нет.

Особые указания

Лечение следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми лекарственными средствами. В начале каждого цикла терапии следует проводить полный анализ гематологических показателей, т.к. возможно кровотечение из опухоли.

Во время терапии пациентов следует периодически наблюдать с целью выявления симптомов ХСН; фракцию выброса ЛЖ рекомендуется оценивать до начала терапии и периодически во время лечения. При проявлении клинических признаков ХСН лечение сунитинибом следует прекратить. При их отсутствии, но с показателями фракции выброса ЛЖ менее 50% или уменьшении этого показателя более 20% по сравнению с исходным (до начала терапии), дозу сунитиниба рекомендуется уменьшить или прекратить прием препарата.

При концентрациях, примерно в 2 раза превышающих терапевтические, сунитиниб способствует удлинению интервала QT, поэтому до начала терапии и в процессе лечения рекомендуется ЭКГ-контроль.

Во время лечения необходим контроль АД. У пациентов с тяжелой формой артериальной гипертензии, не поддающейся лечению, рекомендуется временное прекращение терапии. Терапию возобновляют, как только удастся нормализовать АД.

У пациентов с симптомами гипотиреоза необходимо контролировать функцию щитовидной железы.

Во время лечения может наблюдаться изменение окраски кожи вследствие наличия в препарате красителя (желтого), также может происходить обесцвечивание волос или кожи.

Во время лечения необходимо контролировать активность липазы и амилазы в сыворотке крови. Пациентам с метастазами в головной мозг, судорогами в анамнезе и/или симптомами обратимой задней лейкоэнцефалопатии (внутричерепная гипертензия, головная боль, заторможенность, нарушение умственной деятельности, потеря зрения, включая кортикальную слепоту), необходим контроль, включая АД. В случае появления судорог или симптомов обратимой задней лейкоэнцефалопатии на фоне терапии рекомендуется временно прекратить прием препарата.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения и в течение, по крайней мере, 3-х месяцев после его прекращения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

В период лечения необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия хранения

При температуре не выше + 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

ПАЗОПАНИБ

Торговое наименование: Вотриент

Пазопаниб является мощным ингибитором множества тирозинкиназ, в т.ч. тирозинкиназ рецепторов эндотелиальных факторов роста-1, -2, -3 (VEGFR-1, -2, -3), рецепторов фактора роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR- α , - β), рецепторов фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1 и -3), рецептора фактора стволовых клеток (Kit), а также Т-клеточной киназы, индуцируемой ИЛ-2 (Itk), лейкоцитспецифической протеинтирозинкиназы (Lck) и тирозинкиназы рецептора колониестимулирующего фактора макрофагов (c-Fms). In vitro пазопаниб ингибирует лигандиндуцируемое аутофосфорилирование VEGFR-2, Kit и PDGFR- β . In vivo пазопаниб ингибирует VEGF-индуцируемое фосфорилирование VEGFR-2 в тканях легкого у животных, ангиогенез у животных и рост некоторых человеческих опухолевых ксенотрансплантатов у животных.

Значения IC50 при связывании пазопаниба с рецепторами эндотелиального фактора роста сосудов 1, 2 и 3, фактора роста тромбоцитов α и β и фактора стволовых клеток составляют 10, 30, 47, 71, 84 и 74 нмоль/л соответственно.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг: капсуловидные, розового цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг: капсуловидные, белого цвета.

Состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг

активное вещество: пазопаниба гидрохлорид — 216,7 мг (в пересчете на пазопаниб 200 мг);

вспомогательные вещества: натрия карбоксиметилкрахмал — 21,2 мг; магния стеарат — 2,1 мг; повидон К30 — 16 мг; МКЦ — 64,1 мг;

оболочка пленочная: Opadry® розовый YS-1-14762-A (гипромеллоза — 5,66 мг; титана диоксид — 2,98 мг; макрогол 4000 — 0,77 мг; полисорбат 80 — 0,1 мг, краситель железа оксид красный — 0,09 мг) — 9,6 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг:

активное вещество: пазопаниба гидрохлорид — 433,4 мг (в пересчете на пазопаниб 400 мг);

вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия — 42,4 мг; магния стеарат — 4,2 мг; повидон К30 — 32 мг; МКЦ — 128,1 мг;

оболочка пленочная: Opadry® белый YS-1-7706-G (гипромеллоза — 11,47 мг, титана диоксид — 6 мг; макрогол 4000 — 1,54 мг; полисорбат 80 — 0,19 мг) — 19,2 мг.

Способ применения и дозы

Внутри за 1 час до приема пищи, либо спустя 2 часа после приема пищи, по 800 мг 2 раз/сут.

Максимальная суточная доза: 800 мг.

Рекомендуемая доза пазопаниба составляет 800 мг 1 раз в сутки. Пазопаниб следует принимать не менее чем за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не нарушая их целостности (не разламывать, не разжевывать). Пропущенные дозы восполнять не следует, если до приема очередной дозы осталось менее 12 ч.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами (ЛС) и другие формы взаимодействия

Индукторы или ингибиторы системы цитохрома P450 (изофермента CYP3A4) (кетоконазол, итраконазол, метронидазол, имидазол, продукты биотрансформации эритромицина и диклофенака, индинавир).

На основании данных исследований *in vitro* можно полагать, что окислительный метаболизм пазопаниба в микросомах печени человека протекает в основном при участии изофермента CYP3A4, с незначительным участием изоферментов CYP1A2 и CYP2C8. Таким образом, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут изменять метаболизм пазопаниба.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, метронидазол, имидазол, продукты биотрансформации эритромицина и диклофенака, индинавир), P-gp и BCRP.

Пазопаниб является субстратом для изофермента CYP3A4, P-gp и BCRP. Одновременное применение пазопаниба (400 мг один раз в сутки) с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и P-gp кетоконазолом (400 мг один раз в сутки) последовательно в течение 5 дней приводило к повышению средних значений AUC₂₄ и C_{max} пазопаниба на 66 и 45% соответственно по сравнению с применением пазопаниба без сопутствующих ЛС (400 мг один раз в сутки в течение 7 дней). При повышении дозы в диапазоне от 50 до 2000 мг величины C_{max} и AUC пазопаниба возрастали в меньшей степени, чем пропорционально дозе. Таким образом, у большинства пациентов после снижения дозы пазопаниба до 400 мг один раз в сутки в присутствии мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 системная экспозиция пазопаниба соответствовала таковой при применении пазопаниба в дозе 800 мг один раз в сутки без одновременного применения сопутствующих ЛС. Однако у некоторых пациентов величина системной экспозиции пазопаниба может увеличиться по сравнению с таковой при отдельном его применении в дозе 800 мг.

Одновременное применение пазопаниба с другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (такими как итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) может приводить к повышению концентрации пазопаниба. При приеме пазопаниба с *грейпфрутовым соком* также может отмечаться увеличение его концентрации.

Применение 1500 мг *лапатиниба*, субстрата и слабого ингибитора изофермента CYP3A4, P-gp и BCRP, одновременно с 800 мг пазопаниба приводит к увеличению средних величин AUC₂₄ и C_{max} последнего примерно на 50–60% по сравнению с отдельным применением пазопаниба в дозе 800 мг. Одновременное применение пазопаниба с ингибиторами изофермента CYP3A4, P-gp и BCRP (например, лапатиниб) приводит к повышению концентрации пазопаниба в плазме крови. Одновременное применение с мощными ингибиторами P-gp или BCRP может изменить экспозицию и распределение пазопаниба, в т.ч. распределение в ЦНС. Следует избегать одновременного применения пазопаниба с мощными ингибиторами P-gp или BCRP, либо применять альтернативные ЛС, не обладающие указанным действием или оказывающие минимальное ингибирующее действие на P-gp или BCRP.

Следует избегать одновременного применения пазопаниба с мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Если клинически приемлемой альтернативы мощному ингибитору изофермента CYP3A4 не имеется, доза пазопаниба должна быть снижена до 400 мг/сут на весь период применения одновременной терапии. В случае развития нежелательных реакций, связанных с лекарственными препаратами, может рассматриваться возможность дальнейшего снижения дозы.

Индукторы изофермента CYP3A4, например, *токоферол, зверобой, дексаметазон, карбамазепин, рифампин, сульфинпиразон*, могут уменьшать концентрацию пазопаниба в плазме крови. Одновременное применение пазопаниба с мощными индукторами P-gp или BCRP может изменить экспозицию и распределение пазопаниба, в т. ч. распределение в ЦНС. Рекомендуется применение альтернативных ЛС, не обладающих указанным действием или имеющих минимальную ингибирующую активность в отношении изофермента CYP3A4.

Влияние пазопаниба на *субстраты системы цитохрома P450 (диклофенак, азитромицин, эритромицин, кортизон, гестоден, аторвастатин, доксорубицин, галоперидол, амлодипин)*.

В исследованиях *in vitro* было показано, что пазопаниб ингибирует изоферменты цитохрома P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2E1. В исследованиях фармакологических свойств пазопаниба, где он применялся в дозе 800 мг один раз в сутки, показано, что пазопаниб не имеет клинически значимое влияние на фармакокинетику *кофеина* (субстрат изофермента CYP1A2), *варфарина* (субстрат изофермента CYP2C9) или *омепразола* (субстрат изофермента CYP2C19) у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Пазопаниб приводил к увеличению средних значений AUC и *Stax мидазолама* (субстрат изофермента CYP3A4) примерно на 30% и повышению на 33–64% соотношения концентраций декстрометорфана и дексторфана в моче после приема внутрь декстрометорфана (субстрат изофермента CYP2D6).

Одновременное применение 800 мг пазопаниба 1 раз в сутки и *паклитаксела* 80 мг/м² (субстрат изоферментов CYP3A4 и CYP2C8) один раз в неделю приводило в среднем к повышению AUC и *Stax* паклитаксела на 26 и 31% соответственно.

Одновременное применение пазопаниба с субстратами *изоферментов CYP3A4, CYP2D6, CYP2C8* с узким терапевтическим диапазоном не рекомендуется.

Влияние пазопаниба на другие ферменты и транспортные белки.

Исследования *in vitro* показали, что пазопаниб является мощным ингибитором UGT1A1 и OATP1B1 с IC₅₀ 1,2 и 0,79 мкМ соответственно. Пазопаниб может повышать концентрации лекарственных препаратов, выведение которых осуществляется в основном при участии UGT1A1 и OATP1B1.

Одновременное применение пазопаниба и *симвастатина* увеличивает частоту повышения активности АЛТ (27 против 14%). Если у пациента, принимающего симвастатин одновременно с пазопанибом, повышается активность АЛТ, следует выполнить рекомендации по дозированию пазопаниба и отменить симвастатин. Данных для оценки риска одновременного применения альтернативных статинов и пазопаниба недостаточно.

Влияние приема пищи на фармакокинетику пазопаниба. Прием пазопаниба вместе с насыщенной или бедной жирами пищей приводит к примерно двукратному увеличению AUC и *Stax* пазопаниба.

Лекарственные препараты, которые повышают pH желудочного сока

Одновременное применение пазопаниба и *эзомепразола* снижает биодоступность пазопаниба приблизительно на 40% (AUC и *Stax*). Следует избегать одновременного применения пазопаниба с лекарственными препаратами, которые повышают pH желудочного сока. При необходимости одновременного применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) рекомендуется принимать дозу пазопаниба вне приема пищи, один раз в день вечером, одновременно с ИПП. При необходимости одновременного применения антагонистов H₂-рецепторов пазопаниб следует принимать не во время приема пищи,

а как минимум за 2 часа до или, по меньшей мере, через 10 часов после приема антагониста H₂-рецепторов. Пазопаниб следует принимать, по меньшей мере, за 1 час до или через 2 часа после применения антацидов короткого действия. Рекомендации по одновременному применению ИПП и антагонистов H₂-рецепторов основаны на физиологических особенностях человеческого организма.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

В клинических исследованиях пазопаниб применялся в дозах до 2000 мг.

Симптомы: дозозимитирующая токсичность (повышенная утомляемость 3-й степени) и артериальная гипертензия 3-й степени наблюдались у 1 из 3 пациентов, принявших 2000 и 1000 мг пазопаниба в сутки соответственно. Возможно усиление вышеописанных нежелательных явлений.

Лечение: симптоматическое. Только незначительная часть пазопаниба может выводиться посредством гемодиализа, поскольку высока степень его связывания с белками плазмы крови.

Особые указания

Влияние на функцию печени

При применении пазопаниба отмечены случаи развития печеночной недостаточности (повышение активности АЛТ, АСТ и концентрации билирубина), включая случаи с летальным исходом. В большинстве случаев отмечалось изолированное повышение активности АЛТ и АСТ, не сопровождавшееся одновременным повышением активности щелочной фосфатазы или концентрации билирубина.

Необходимо проводить мониторинг активности печеночных ферментов перед назначением пазопаниба и как минимум один раз в 4 недели или чаще (по клиническим показаниям) в течение как минимум первых 4 месяцев лечения. Периодический мониторинг следует проводить и по истечении первых 4 месяцев. Данные указания касаются пациентов с исходными значениями общего билирубина $\leq 1,5 \times$ ВГН, а также активность АЛТ и АСТ $\leq 2 \times$ ВГН.

- Пациенты с изолированным повышением активности АЛТ выше ВГН в 3–8 раз могут продолжать прием пазопаниба, при этом следует еженедельно мониторировать показатели функции печени до тех пор, пока активность АЛТ не снизится до 1-й степени токсичности или до исходного значения.

- Пациентам с повышением активности АЛТ $> 8 \times$ ВГН следует прервать прием пазопаниба до снижения активности АЛТ до 1-й степени токсичности или до исходного значения. Если потенциальная польза возобновления приема пазопаниба перевешивает риск развития гепатотоксичности, то прием пазопаниба может быть возобновлен в уменьшенной дозе до 400 мг один раз в сутки под еженедельным контролем показателей функции печени в течение 8 недель. При последующих приемах пазопаниба в случае повторного повышения активности АЛТ $> 3 \times$ ВГН пазопаниб следует полностью отменить.

- У пациентов с повышением активности АЛТ $> 3 \times$ ВГН и одновременным повышением концентрации билирубина $> 2 \times$ ВГН пазопаниб следует полностью отменить.

Одновременное применение пазопаниба и *симвастатина* увеличивает риск повышения активности АЛТ и требует особой осторожности и тщательного наблюдения.

Помимо назначения пациентам с легким нарушением функции печени пазопаниба в дозе 800 мг один раз в сутки, а пациентам с умеренным нарушением функции печени снижения начальной дозы пазопаниба до 200 мг в сутки, никаких рекомендаций по дополнительной коррекции дозы в процессе лечения на основании результатов печеноч-

ных тестов сыворотки у пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени не выработано.

Артериальная гипертензия

При лечении пазопанибом наблюдалось повышение АД и случаи гипертонического криза. Перед назначением пазопаниба следует добиться адекватного контроля АД. Следует проводить мониторинг АД и, при необходимости, проводить гипотензивную терапию.

Гипертензия (сАД ≥ 150 или дАД ≥ 100 мм.рт.ст.) возникает в начале курса лечения (в 39% случаев к 9-му дню и в 88% случаев в течение первых 18 недель). В случае резистентной артериальной гипертензии (несмотря на проводимую гипотензивную терапию) доза пазопаниба может быть уменьшена. В случае тяжелой артериальной гипертензии, резистентной к гипотензивным средствам, или появления признаков гипертонического криза, пазопаниб следует отменить.

Удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия типа «пируэт»

При применении пазопаниба отмечались случаи удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт». У пациентов, имеющих в анамнезе удлинение интервала QT, принимающих антиаритмические и другие препараты, удлиняющие интервал QT, а также у пациентов с заболеваниями сердца, которые могут осложняться нарушениями ритма, рекомендуется применять пазопаниб в условиях периодического контроля ЭКГ и концентрации электролитов (кальций, магний, калий).

Артериальный тромбоз

Зарегистрированы случаи инфаркта миокарда, стенокардии, ишемического инсульта и преходящей ишемии головного мозга. Сообщалось о случаях с летальным исходом.

Пазопаниб должен назначаться с осторожностью пациентам с повышенным риском возникновения артериального тромбоза или с артериальным тромбозом в анамнезе. Таким образом, решение о назначении пазопаниба следует принимать индивидуально, на основании оценки соотношения риск/польза.

Кровотечения

В связи с тем, что при применении пазопаниба зарегистрированы случаи кровотечений (в т.ч. с летальным исходом), пациентам, у которых отмечались эпизоды кровохарканья, внутричерепные или желудочно-кишечные кровотечения в течение последних 6 мес, пазопаниб следует назначать с осторожностью.

Перфорация и образование свищей ЖКТ

Отмечались случаи перфорации ЖКТ и формирования свищей. Сообщалось о случаях с летальным исходом. В связи с этим пазопаниб должен назначаться с осторожностью пациентам с повышенным риском перфорации ЖКТ и формирования свищей.

Заживление ран

Исследования влияния пазопаниба на заживление ран не проводились.

Поскольку ингибиторы VEGFR могут ухудшать заживление ран, пазопаниб следует отменить как минимум за 7 дней перед плановым оперативным вмешательством.

Решение о возобновлении лечения пазопанибом после операции следует принимать на основании клинической оценки адекватности заживления послеоперационной раны. Пазопаниб следует отменять у пациентов с расхождением краев раны.

Гипотиреоз

Рекомендуется профилактический мониторинг функции щитовидной железы.

Протеинурия

На фоне терапии пазопанибом отмечены случаи возникновения протеинурии. Рекомендуется периодический мониторинг динамики протеинурии у таких пациентов. В случае развития почечного синдрома пазопаниб следует отменить.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Влияние пазопаниба на способность управлять автотранспортом не изучалось. Учитывая фармакологические свойства препарата, его влияние на деятельность такого рода не ожидается. Следует принимать во внимание общее состояние пациента и профиль побочного действия препарата.

Условия хранения

При температуре не выше +30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

АКСИТИНИБ

Торговое наименование: Инлита

Акситиниб относится к препаратам 2-го поколения таргетной (специфической, целевой) терапии рака. Селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. Эти рецепторы участвуют в патологическом опухолевом росте, метастазировании опухолей и онкологическом ангиогенезе. После связывания препарата с этими рецепторами блокируется важный путь, называемый VEGF-опосредованной пролиферацией, способствующий росту кровеносных сосудов внутри опухоли, таким образом, тормозится ее развитие и метастатический процесс.

В 2010 году подтверждена значительно большая эффективность препарата у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком по сравнению с сорафенибом.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг: красные овальные

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг: красные треугольные

На поперечном разрезе видны 2 слоя. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Состав

активное вещество: акситиниб — 1 мг, 5 мг

вспомогательные вещества: МКЦ — 63,25/107,43 мг; лактозы моногидрат — 32/56 мг; кроскармеллоза натрия — 3/5,25 мг; магния стеарат — 0,75/1,32 мг;

оболочка пленочная: Опадру красный (гипромеллоза — 1,12/1,96 мг, титана диоксид — 0,68/1,2 мг, лактозы моногидрат — 1,6/2,8 мг, триацетин — 0,32/0,56 мг, краситель железа оксид красный — 0,28/0,48 мг) — 4/7 мг.

Способ применения и дозы

Внутрь, проглатывая целиком, запивая стаканом воды, вне зависимости от приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 2 раза в сутки с интервалом между приемами приблизительно 12 ч.

При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время.

Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения или пока не будет отмечаться развитие тяжелой токсичности, которую невозможно контролировать назначением дополнительной терапии или с помощью коррекции дозы акситиниба.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Ингибиторы изоферментов CYP3A4/5 (кетоназол, итраконазол, метронидазол, имидазол, продукты биотрансформации эритромицина и диклофенака, индинавир).

Следует избегать одновременного применения акситиниба с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4/5, в частности с кетоназолом, итраконазолом, кларитромицином, эритромицином, атазанавиром, индинавиром, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином и вориконазолом.

Одновременное применение с кетоназолом (мощный ингибитор изоферментов CYP3A4/5), приводит к повышению концентрации акситиниба в плазме крови у здоровых добровольцев.

Грейпфрут или *грейпфрутовый сок* также могут повышать концентрацию акситиниба в плазме крови, и их одновременного применения следует также избегать.

Рекомендуется подбор альтернативных препаратов, не ингибирующих *изоферменты CYP3A4/5* или ингибирующих их активность в минимальной степени. При необходимости комбинирования акситиниба с мощными ингибиторами *изоферментов CYP3A4/5* рекомендуется снижение его дозы.

Ингибиторы изоферментов CYP1A2 (амиодарон, дилтиазем, кларитромицин, мексилетин, метотрексат, эритромицин) и *CYP2C19 (кетоконазол, пароксетин, ритонавир)* поддерживают меньшую часть (< 10%) путей метаболизма акситиниба. Влияние мощных ингибиторов этих *изоферментов* на фармакокинетику акситиниба не изучалось. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении акситиниба и мощных ингибиторов *изоферментов CYP1A2* и *CYP2C19*, т.к. при этом концентрация акситиниба в плазме крови может повышаться.

Индукторы изоферментов CYP3A4/5 (токоферол, зверобой, дексаметазон, карбамазепин, рифампин, сульфипиразон).

Следует избегать одновременного применения акситиниба с мощными индукторами *изоферментов CYP3A4/5*, в частности *рифампицином, дексаметазоном, фенитоином, карбамазепином, рифабутином, рифапентином, фенобарбиталом* и *препаратами зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum)*. Рифампицин (мощный индуктор *изоферментов CYP3A4/5*) снижает средние значения AUC акситиниба у здоровых добровольцев. Рекомендуется подбор альтернативных препаратов, не индуцирующих *изоферменты CYP3A4/5* или индуцирующих их активность в минимальной степени, для комбинирования с акситинибом. Средние ингибиторы *изоферментов CYP3A4/5* (такие как бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил и нафциллин) также могут снижать концентрацию акситиниба в плазме крови, и их одновременного применения следует по возможности избегать.

Индукция изофермента CYP1A2 во время курения.

Изофермент CYP1A2 поддерживает меньшую часть (< 10%) путей метаболизма акситиниба. Влияние индукции *изофермента CYP1A2*, вызванной курением, на фармакокинетику акситиниба полностью не изучено. Следует учитывать возможность снижения концентрации акситиниба в плазме крови при применении акситиниба у курильщиков.

Исследования способности акситиниба к ингибированию и индукции цитохрома P450 и уридин 5'-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT) in vitro.

Было показано *in vitro*, что акситиниб в терапевтических концентрациях в плазме крови не ингибирует активность *изоферментов CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5* или *UGT1A1*.

В исследованиях *in vitro* также отмечалось, что акситиниб обладает потенциальной способностью к ингибированию активности *изофермента CYP1A2*. Поэтому одновременный прием акситиниба с субстратами *изофермента CYP1A2* может приводить к повышению концентрации последних (например, теофиллина) в плазме крови.

В исследованиях *in vitro* также было показано, что акситиниб обладает потенциальной способностью ингибировать *изофермент CYP2C8*. Однако одновременное применение акситиниба с паклитакселом, являющимся субстратом *изофермента CYP2C8*, не приводило к повышению концентрации последнего в плазме крови у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями, что свидетельствует об отсутствии клинически значимого ингибирования *изофермента CYP2C8* в данных условиях.

В исследованиях *in vitro* с использованием гепатоцитов человека отмечалось, что акситиниб не индуцирует изоферменты CYP1A1, CYP1A2 или CYP3A4/5. Поэтому не ожидается снижение концентрации в плазме крови субстратов данных изоферментов при их одновременном применении с акситинибом *in vivo*.

Исследования способности акситиниба к взаимодействию с P-гликопротеином in vitro.

В исследованиях *in vitro* было показано, что акситиниб способен ингибировать P-гликопротеин, однако данный эффект не ожидается при наличии акситиниба в плазме крови в терапевтических концентрациях. Поэтому на фоне терапии акситинибом не ожидается повышение концентрации дигоксина или других субстратов P-гликопротеина в плазме крови *in vivo*.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Сообщалось о случае непреднамеренной передозировки препарата у одного пациента, когда он принимал акситиниб в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней, после чего у него отмечалось головокружение (1-й степени тяжести). В клиническом исследовании акситиниба с подбором доз пациенты получали препарат в начальной дозе 10 мг 2 раза в сутки или 20 мг 2 раза в сутки. При этом у них отмечалось повышение АД, ассоциированное с ним развитие судорог и фатальное кровохаркание.

Лечение: специфическое лечение передозировки акситиниба не разработано. При подозрении на передозировку следует приостановить терапию акситинибом и провести необходимое поддерживающее лечение.

Особые указания

Явления сердечной недостаточности

В ходе терапии акситинибом необходимо периодически мониторировать признаки и симптомы сердечной недостаточности. Лечение явлений сердечной недостаточности может потребовать временного или постоянного прекращения приема акситиниба и/или снижения его дозы.

Артериальная гипертензия

Имеются сообщения о повышении АД при применении акситиниба. В основном данный побочный эффект отмечается в течение 1-го месяца терапии, преимущественно в первые 4 дня. Перед началом терапии акситинибом необходимо скорректировать АД. В дальнейшем необходим тщательный мониторинг пациентов на предмет повышения АД и при необходимости — назначение стандартной гипотензивной терапии. При развитии персистирующей артериальной гипертензии, несмотря на применение гипотензивных средств, необходимо снижение дозы акситиниба. Следует прекратить терапию акситинибом при развитии тяжелой и устойчивой артериальной гипертензии, которая не поддается гипотензивной терапии и не купируется на фоне снижения дозы акситиниба. Также следует оценить целесообразность отмены терапии акситинибом при появлении признаков гипертонического криза. Следует учитывать, что после отмены акситиниба пациенты, получающие гипотензивные средства, должны наблюдаться на предмет артериальной гипотензии.

Артериальная тромбоэмболия

Имеются сообщения о развитии артериальной тромбоэмболии (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и окклюзия артерии сетчатки), включая 2 случая с летальным исходом, связанные с нарушением мозгового кровообращения. Следует соблюдать осторожность при применении препарата акситиниб у пациентов с факторами риска артериальной тромбоэмболии или имею-

ших подобные эпизоды в анамнезе. Следует учитывать, что акситиниб не исследовался у пациентов, перенесших артериальную тромбоэмболию в предшествующие 12 месяцев.

Венозная тромбоэмболия

Также имеются сообщения о развитии венозной тромбоэмболии (в т.ч. тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, окклюзия вен сетчатки и тромбоз вен сетчатки), включая случаи тромбоэмболии легочной артерии с летальным исходом. Следует соблюдать осторожность при применении акситиниба у пациентов с факторами риска венозной тромбоэмболии или имеющих подобные эпизоды в анамнезе. Следует также учитывать, что акситиниб не исследовался у пациентов, перенесших венозную тромбоэмболию в предшествующие 6 месяцев.

Нарушения функции щитовидной железы

Рекомендуется проводить исследование функции щитовидной железы до начала терапии акситинибом, а затем периодически — во время лечения. Коррекция гипотиреоза и гипертиреоза должна проводиться в соответствии со стандартными принципами достижения эутиреоидного состояния.

Оценка концентрации гемоглобина или гематокрита

На фоне терапии акситинибом может наблюдаться повышение концентрации гемоглобина или гематокрита, отражающее увеличение эритроцитарной массы в организме. Этот феномен может повышать риск развития тромбоэмболий. Рекомендуется проводить мониторинг концентрации гемоглобина или гематокрита перед началом терапии акситинибом и периодически во время нее. Коррекция повышения концентрации гемоглобина или гематокрита выше ВГН производится в соответствии со стандартными принципами.

Кровотечения

Сообщалось о случаях развития кровотечений у пациентов, получавших акситиниб (в т.ч. внутричерепное кровоизлияние, гематурия, кровохарканье, кровотечение из нижних отделов ЖКТ и мелена), включая 1 случай с летальным исходом (желудочное кровотечение). Необходимо учитывать, что акситиниб не исследовался у пациентов с признаками метастатического поражения головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующего лечения, а также у пациентов с недавно перенесенными или имеющимися в настоящее время желудочно-кишечными кровотечениями. В связи с этим, не следует применять акситиниб у этих групп пациентов. При развитии любых кровотечений, требующих оказания медицинской помощи, следует временно прекратить терапию акситинибом.

Перфорация ЖКТ и образование свищей

В клинических исследованиях сообщалось о случаях развития перфорации ЖКТ и образования свищей, включая случаи с летальным исходом. На фоне терапии акситинибом необходимо осуществление периодического мониторинга на предмет клинических проявлений данных состояний.

Нарушения заживления ран

Формальные исследования влияния акситиниба на процессы заживления ран не проводились.

Терапию акситинибом следует прекратить не менее чем за 24 часа до выполнения планового оперативного вмешательства. Решение о возобновлении терапии акситинибом в послеоперационном периоде должно основываться на результатах клинической оценки течения раневого процесса.

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)

Представляет собой неврологическое нарушение, которое может проявляться головной болью, судорогами, заторможенностью, спутанностью сознания, слепотой и другими зрительными и неврологическими расстройствами. При этом возможно повышение АД от легкой до тяжелой степени тяжести. Диагноз СОЗЛ подтверждается магнитно-резонансной томографией. Следует прекратить применение акситиниба у пациентов с клиническими проявлениями СОЗЛ. Безопасность возобновления терапии акситинибом у пациентов с СОЗЛ в анамнезе неизвестна.

Протеинурия

Рекомендуется обследование на наличие протеинурии до начала терапии акситинибом и периодически на фоне лечения. При развитии протеинурии средней или тяжелой степени выраженности необходимо снижение дозы или временная отмена акситиниба.

Повышение активности печеночных ферментов

Рекомендуется исследование активности АЛТ и АСТ и концентрации билирубина до начала терапии акситинибом и периодически на фоне лечения.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими сложными механизмами.

Исследований влияния акситиниба на способность управлять автомобилем и работать с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания, не проводилось. Пациенты должны быть проинформированы о возможности развития некоторых нежелательных эффектов, в частности, головокружения и/или утомляемости, на фоне терапии акситинибом.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше + 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

ВАНДЕТАНИБ

Торговые наименования: Капрелса, Люциванд

Вандетаниб, являясь селективным ингибитором тирозинкиназы, подавляет активность тирозинкиназы рецептора-2 фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), стимулированного фактором роста сосудистого эндотелия (VEGF) в эндотелиальных клетках. Вандетаниб ингибирует миграцию, пролиферацию, выживаемость эндотелиальных клеток и формирование новых кровеносных сосудов, стимулированных VEGF на *in vitro* моделях ангиогенеза. *In vivo* вандетаниб уменьшал ангиогенез, индуцированный опухолевыми клетками, проницаемость сосудов опухоли и плотность микрососудистой сети опухоли, подавлял рост опухоли и метастазов на моделях гетеротрансплантата рака легкого человека у бестимусных мышей.

Кроме того, в клетках опухоли и эндотелиальных клетках вандетаниб ингибирует тирозинкиназу рецептора эпидермального фактора роста (EGF), стимулированного EGF. Вандетаниб подавляет EGFR-зависимую пролиферацию и выживаемость клеток *in vitro*. *In vitro* исследования показали, что вандетаниб также ингибирует активность других тирозинкиназ, включая реаранжированных во время трансфекции (RET) и тирозинкиназ рецептора-3 VEGF (Flt-4).

В ходе клинического исследования с участием 331 пациента с нерезектабельным местнораспространенным или метастатическим медуллярным раком щитовидной железы показано статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования, а также преимущество в частоте ответа, контроле над заболеванием, биохимическом ответе и времени до ухудшения болевого синдрома у пациентов при приеме вандетаниба по сравнению с плацебо.

Зависимость эффективности терапии вандетанибом от статуса мутации RET не доказана.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Таблетка 100 мг содержит:

активное вещество: вандетаниб — 100,0 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат — 105,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 25,0 мг, кросповидон — 12,5 мг, повидон-K29-32 — 5,0 мг, магния стеарат — 2,5 мг;

оболочка таблетки: гипромеллоза 2910 — 4,9 мг, макрогол 300 — 1,0 мг, титана диоксид — 1,6 мг.

Таблетка 300 мг содержит:

активное вещество: вандетаниб — 300,0 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат — 315,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 75,0 мг, кросповидон — 37,5 мг, повидон-K29-32 — 15,0 мг, магния стеарат — 7,5 мг;

оболочка таблетки: гипромеллоза 2910 — 14,7 мг, макрогол 300 — 3,0 мг, титана диоксид — 4,8 мг.

Способ применения и дозы:

Внутрь по 300 мг 1 раз в сутки (1 таблетка 300 мг или 3 таблетки 100 мг), вне зависимости от приема пищи.

Таблетка также может быть диспергирована в 50 мл негазированной питьевой воды. Другие жидкости использовать нельзя. Таблетку следует опустить в воду, не измельчая, помешивать до полного разрушения (в течение около 10 минут) и сразу же выпить полученную суспензию. Обмывая стенки стакана, налить еще 50 мл воды, и выпить полученную суспензию. Суспензию препарата можно также вводить через назогастральный зонд или гастростому.

Терапию препаратом следует продолжать до тех пор, пока пациенты с медуллярным раком щитовидной железы не перестанут получать пользу от проводимого лечения.

В случае, если пациент пропустил прием очередной дозы препарата, следующую суточную дозу следует принять согласно назначенной схеме лечения.

Коррекция дозы

При развитии токсичности 3 степени СТСАЕ (Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений) или выше, или удлинении интервала QT на ЭКГ, необходимо временно приостановить терапию до разрешения токсичности или уменьшения ее тяжести до СТСАЕ степени 1, затем возобновив лечение с более низкой дозы. Суточную дозу 300 мг можно уменьшить до 200 мг (2 таблетки по 100 мг), и затем при необходимости до 100 мг.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Влияние вандетаниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Данные *in vitro* указывают, что вандетаниб является умеренным индуктором изофермента CYP3A4. В связи с чем следует соблюдать осторожность при применении вандетаниба с субстратами изофермента CYP3A4 (*диклофенак, азитромицин, эритромицин, кортизон, гестоден, аторвастатин, доксорубицин, галоперидол, амлодипин*), особенно эстроген/прогестерон комбинированными препаратами, иммунодепрессантами, такими как *циклоспорин* или *такролимус*, или противоопухолевыми препаратами подобно *доцетакселу* и *бортезомибу*. Применение вандетаниба с препаратами, выведение которых происходит при участии транспортера Р-гликопротеина (Р-gp) (например, *дабигатран* или *дигоксин*), может приводить к повышению концентрации этих препаратов в плазме и потребовать пристального клинического и лабораторного наблюдения за состоянием пациента и даже снижения дозы этих препаратов.

Вандетаниб, являясь ингибитором транспортера органических катионов (OCT2), может замедлять выведение *метформина* и других субстратов OCT2, тем самым повышая их экспозицию. Может потребоваться более тщательное наблюдение за пациентом и снижение дозы метформина.

Совместное применение вандетаниба и ингибиторов протонной помпы (*эзомепразол, деклансопразол, омепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол*) может снижать экспозицию к вандетанибу, поэтому применение данной комбинации препаратов не рекомендуется.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику вандетаниба

Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия вандетаниба и мощного ингибитора изофермента CYP3A4 — *итраконазола*. Однако при сопутствующем применении вандетаниба и *итраконазола*, и других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, *кетоназола, ритонавира и кларитромицина*) следует соблюдать осторожность.

При совместном применении вандетаниба и рифампицина, мощного индуктора изофермента CYP3A4 у мужчин, экспозиция вандетаниба снижалась на 40%, поэтому следует избегать совместного применения вандетаниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, *рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала и препаратов зверобоя продырявленного*).

Лекарственные препараты, способные удлинять интервал QTc

Вандетаниб может вызывать удлинение интервала QTc, поэтому его не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, способными удлинять интервал QTc и/или вызывающими трепетание/мерцание:

— противопоказано применение с мышьяком, цизапридом, эритромицином (внутривенно), торемифеном, мизоластином, моксифлоксацином, антиаритмическими средствами IA и III класса;

— не рекомендовано применение с метадоном, галоперидолом, амисульпридом, хлорпромазином, сульпиридом, зуклопентиксолом, галофантрином, пентамидином и лумэфантрином.

При отсутствии подходящей альтернативной терапии применение нереконструируемой комбинации препаратов возможно, если обеспечен мониторинг интервала QT на ЭКГ, контроль концентрации электролитов и дополнительный контроль в случае возникновения или усиления диареи.

При применении вандетаниба совместно с *ондансетроном* наблюдали незначительный аддитивный эффект на удлинение интервала QTc (приблизительно на 10 мс), поэтому сопутствующее применение этих препаратов не рекомендуется. В случае назначения ондансетрона совместно с вандетанибом требуется тщательный контроль концентрации электролитов в сыворотке и ЭКГ, а также интенсивная терапия любых нарушений. Прием пищи не влияет на экспозицию препарата.

Ввиду возможного взаимодействия *антагонистов витамина K* и *химиотерапевтических препаратов* рекомендуется более частый мониторинг международного нормализованного отношения.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Специфического лечения при передозировке препаратом не существует, возможные симптомы передозировки не установлены. Увеличение частоты развития и тяжести некоторых нежелательных реакций, таких как сыпь, диарея и артериальная гипертензия, отмечено при приеме препарата многократно в дозах 300 мг и выше. Следует учитывать возможное удлинение интервала QT и развитие аритмии желудочковой тахисистолической типа "пируэт".

В случае развития нежелательных реакций, связанных с передозировкой следует проводить симптоматическое лечение, в частности, назначить соответствующее лечение тяжелой диареи. При передозировке следует прекратить дальнейший прием препарата, и предпринять соответствующие меры для предотвращения развития нежелательных явлений, например, выполнять ЭКГ в течение 24 часов для определения удлинения интервала QTc.

Особые указания

Принимая во внимание возможные риски, очень важно назначать терапию вандетанибом только пациентам, которым она объективно показана, а именно пациентам с симптоматически-агрессивным течением заболевания. Только наличие симптомов или

только прогрессирование заболевания не является достаточным основанием для назначения вандетаниба. Показатель изменения концентрации биомаркеров, таких как кальцитонин и/или раково-эмбриональный антиген (СЕА), а также темп роста опухоли во время динамического наблюдения помогут определить пациентов, нуждающихся в данной терапии, а также оптимальное время ее начала.

Удлинение интервала QTc

У пациентов, получавших препарат, наблюдали удлинение интервала QTc на ЭКГ. У 8% пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, получавших препарат в дозе 300 мг в сутки, в исследовании фазы III наблюдалось подтвержденное удлинение интервала QTc на ЭКГ. Удлинение QTc интервала на ЭКГ зависит от дозы, и поддается лечению путем соответствующего мониторинга, приостановки терапии и снижения дозы, если потребуется. Нечасто сообщалось о случаях развития аритмии желудочковой тахисистолической типа "пируэт" и желудочковой тахикардии при применении препарата в дозе 300 мг. Не следует начинать терапию препаратом у пациентов со скорректированным значением интервала QT на ЭКГ более 480 мс. Не следует назначать препарат пациентам с аритмией желудочковой тахисистолической типа "пируэт" в анамнезе, кроме случаев, когда все факторы риска, способствующие ее развитию, скорректированы. Исследования применения препарата у пациентов с желудочковыми аритмиями или недавно перенесенным инфарктом миокарда не проводились. ЭКГ и результаты измерений сывороточных концентраций калия, кальция, магния и тиреотропного гормона необходимо получить до начала, через 2–4 недели и 8–12 недель после начала применения препарата, и затем каждые 3 месяца на протяжении года. ЭКГ и анализы крови необходимо также выполнять по клиническим показаниям во время этого периода и впоследствии. Концентрация калия в сыворотке крови должна поддерживаться на значении 4 мэкв/л или выше, а концентрации магния и кальция должны быть в пределах нормы для снижения риска удлинения интервала QT на ЭКГ. При отсутствии альтернативной терапии препарат можно применять с некоторыми препаратами, удлиняющими интервал QT на ЭКГ. Если такие препараты назначены пациенту, уже принимающему препарат, то необходимо выполнять мониторинг интервала QT в соответствии с фармакокинетикой добавленного препарата. При значении интервала QTc на ЭКГ более 500 мс при однократном измерении необходимо приостановить терапию препаратом. После возврата интервала QTc к исходному значению или менее 450 мс можно возобновить прием препарата в более низкой дозе.

Кожные реакции

Во время терапии препаратом у пациентов наблюдали развитие сыпи и других кожных реакций (включая реакции фоточувствительности и синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии). Слабо и умеренно выраженные кожные реакции обычно разрешаются при проведении симптоматической терапии или снижении дозы препарата. В случае развития более тяжелых кожных реакций (таких как синдром Стивенса-Джонсона) может потребоваться назначение системных глюкокортикостероидов и прекращение терапии препаратом. Во время терапии препаратом необходимо носить одежду, защищающую от воздействия солнечных лучей, и/или использовать солнцезащитные средства.

Диарея

У пациентов, принимавших препарат, наблюдалось развитие диареи. Для лечения диареи рекомендуется применение обычных противодиарейных средств. Необходимо внимательно контролировать сывороточные концентрации электролитов. При развитии

тяжелой диареи (3–4 степени СТСАЕ) прием препарата необходимо приостановить до улучшения состояния, возобновляя терапию с меньшей дозы.

Кровотечение

Сообщалось о случаях внутричерепного кровоизлияния, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с метастазами в головной мозг.

Артериальная гипертензия

На фоне приема препарата было отмечено развитие артериальной гипертензии, включая гипертонический криз. В связи с чем рекомендуется наблюдение пациентов и назначение соответствующего лечения артериальной гипертензии. Если высокое артериальное давление не поддается контролю лекарственными средствами, прием препарата не следует возобновлять до нормализации артериального давления. Может потребоваться снижение дозы препарата.

Сердечная недостаточность

У пациентов, принимавших препарат, отмечали развитие сердечной недостаточности, в некоторых случаях необратимой и с летальным исходом.

При развитии сердечной недостаточности может потребоваться временная или полная отмена терапии препаратом.

Интерстициальное заболевание легких

При применении препарата наблюдалось развитие интерстициального заболевания легких, в некоторых случаях с летальным исходом. При возникновении таких респираторных симптомов как одышка, кашель и лихорадка, применение препарата должно быть приостановлено и проведено незамедлительное обследование. В случае подтверждения интерстициального заболевания легких, прием препарата следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии

У пациентов, принимавших препарат в комбинации с химиотерапией, или у детей с опухолью мозга, получавших монотерапию препаратом, отмечали развитие синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии, синдрома подкоркового вазогенного отека, выявляемого на МРТ головного мозга. Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии отмечали у пациентов, принимавших вандетаниб. Данный синдром должен быть заподозрен при появлении у пациентов судорог, головной боли, нарушения зрения, спутанности сознания или нарушения умственной функции.

Почечная недостаточность

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 30 и < 50 мл/мин) начальную дозу препарата следует уменьшить до 200 мг.

Печеночная недостаточность

Опыт применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью (уровень билирубина сыворотки выше верхней границы нормы более чем в 1,5 раза) ограничен, безопасность и эффективность препарата в этой популяции больных не установлены. Препарат противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью.

Индукторы изофермента CYP3A4

Следует избегать одновременного применения препарата с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как *рифампицин*, *препараты зверобоя продырявленного*, *карбамазепин*, *фенобарбитал*.

Другое

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом и, как минимум, в течение 3-х месяцев после последнего приема препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не проводились исследования по изучению влияния препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Однако, во время терапии может отмечаться повышенная утомляемость и нечеткость зрения. В случае возникновения данных явлений пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими механизмами.

Условия хранения

При температуре не выше + 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

РЕГОРАФЕНИБ

Торговое наименование: Стиварга

Регорафениб является ингибитором многочисленных протеинкиназ, включая киназы, участвующие в ангиогенезе опухоли (VEGFR1,-2,-3, TIE2), онкогенезе (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAVv600E), а также входящие в состав микроокружения опухоли (PDGFR, FGFR). В частности, регорафениб ингибирует мутантную киназу KIT, ключевой онкогенный фактор в развитии стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Благодаря этому регорафениб блокирует пролиферацию опухолевых клеток. В доклинических исследованиях было показано, что регорафениб оказывает выраженное противоопухолевое действие на широком спектре опухолевых моделей, включая колоректальный рак и гастроинтестинальные стромальные опухоли. Эффект препарата связан с его антиангиогенным и антипролиферативным воздействием. Кроме того, регорафениб показывает антиметастатическое действие *in vivo*. Основные метаболиты препарата в организме человека (M-2 и M-5) по своей эффективности на моделях *in vitro* и *in vivo* сопоставимы с регорафенибом.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: регорафениб — 40,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 100,00 мг, кроскармеллоза натрия — 154,00 мг, магния стеарат — 3,60 мг, повидон-25 — 160,00 мг, кремния диоксид коллоидный — 2,40 мг.

Пленочная оболочка: опадрай ИТМ 85G35294 розовый (железа оксид красный E172 — 0,0648 мг, железа оксид желтый E172 — 0,0732 мг, лецитин — 0,42 мг, макрогол/PEG 3350 — 1,482 мг, поливиниловый спирт, частично гидролизованный — 5,28 мг, тальк — 2,40 мг, титана диоксид E171 — 2,28 мг) — 12,00 мг.

Способ применения и дозы:

Внутрь, в одно и то же время, по 4 таблетки (каждая 40 мг) 1 раз в сутки в течение 3-х недель.

Коррекция дозы

Индивидуальная переносимость и безопасность лечения может потребовать временного прекращения терапии и/или уменьшения дозы регорафениба.

Коррекция дозы на каждом этапе снижения дозы составляет 40 мг (1 таблетка). Наименьшая рекомендуемая доза регорафениба составляет 80 мг в сутки. Максимальная суточная доза 160 мг.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

В клинических исследованиях максимальная суточная доза регорафениба составляла 220 мг. Наиболее частыми нежелательными реакциями при данной дозе препарата были нежелательные реакции со стороны кожи, дисфония, диарея, воспаление слизистых оболочек, сухость слизистой оболочки полости рта, снижение аппетита, повышение артериального давления, общая слабость.

Специфический антидот не известен.

В случае передозировки прием регорафениба следует прекратить и применять стандартную симптоматическую терапию. Пациент должен находиться под наблюдением врача до стабилизации состояния.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Индукторы CYP3A4/ингибиторы CYP3A4 и UGT1A9

In vitro было показано, что регорафениб метаболизируется цитохромом CYP3A4 и уридинфосфатглюкуронилтрансферазой UGT1A9.

Применение кетоконазола (400 мг в течение 18 дней), сильного ингибитора изофермента CYP3A4, в сочетании с однократным приемом регорафениба (160 мг на пятый день) приводило к увеличению среднего воздействия (AUC) регорафениба приблизительно на 33% и снижению среднего воздействия его активных метаболитов, М-2 (N-оксид) и М-5 (N-оксид и N-дезметил) приблизительно на 90%. Не рекомендуется применять регорафениб совместно с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кларитромицин, грейпфрутовый сок, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, телитромицин и вориконазол), поскольку их влияние на воздействие регорафениба в стабильном состоянии и его метаболитов (М-2 и М-5) не изучалось.

Не рекомендуется применять сильные ингибиторы UGT1A9 (например, мефенаминовая кислота, дифлунизал и нифлумовая кислота) во время терапии регорафенибом, поскольку их влияние на экспозицию регорафениба и его метаболитов в равновесном состоянии не изучалось.

Применение рифампина (600 мг в течение 9 дней), сильного индуктора CYP3A4, в сочетании с однократным приемом регорафениба (160 мг на седьмой день) приводило к снижению среднего воздействия (AUC) регорафениба приблизительно на 50%, увеличению среднего воздействия активного метаболита М-5 в 3–4 раза, при этом не отмечалось изменения экспозиции активного метаболита М-2. Другие сильные ингибиторы CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал) могут увеличивать метаболизм регорафениба. Не рекомендуется применять регорафениб совместно с сильными индукторами CYP3A4 или подбирать лекарственные средства, которые не влияют на CYP3A4 или индуцируют его в минимальной степени.

Субстраты UGT1A1 и UGT1A9

In vitro было показано, что регорафениб, также, как и его активный метаболит М-2, подавляет глюкуронизацию под действием UGT1A1 и UGT1A9, в то время как метаболит М-5 подавляет UGT1A1 только в концентрациях, которые достигаются в равновесном состоянии in vivo.

Применение регорафениба с последующим 5-дневным перерывом перед назначением иринотекана приводило к увеличению среднего воздействия (AUC) SN-38, субстрата UGT1A1 и активного метаболита иринотекана приблизительно на 44%. Также отмечалось увеличение среднего воздействия (AUC) иринотекана приблизительно на 28%. Эти данные показывают, что комбинированное применение регорафениба может увеличивать системную экспозицию субстратов UGT1A1 и UGT1A9.

Субстраты белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и Р-гликопротеина

In vitro было показано, что регорафениб (IC₅₀ около 40–70 нмоль) и его метаболиты М-2 (IC₅₀ 390 нмоль) и М-5 (IC₅₀ 150 нмоль) являются ингибиторами белка резистентности рака молочной железы BCRP. Регорафениб (IC₅₀ около 2 мкмоль) и его метаболит

M-2 (IC₅₀ 1,5 мкмоль) ингибируют P-гликопротеин. Комбинированное применение с регорафенибом может повышать концентрацию в плазме сопутствующих субстратов BCRP (например, *метотрексат*) или субстратов P-гликопротеина (например, *дигоксин*).

Ингибиторы P-гликопротеина и BCRP/стимуляторы P-гликопротеина и BCRP

Исследования *in vitro* показывают, что метаболиты регорафениба M-2 и M-5 являются субстратами P-гликопротеина и BCRP. Ингибиторы и стимуляторы BCRP и P-гликопротеина могут препятствовать экспозиции M-2 и M-5. Клиническая значимость данных результатов исследований неизвестна.

Селективные субстраты изоформы CYP

In vitro было показано, что регорафениб является конкурентоспособным ингибитором цитохромов CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 в концентрациях, которые достигаются *in vivo* в стабильном состоянии (максимальная концентрация в плазме 8,1 мкмоль). *In vitro* ингибирующее действие в отношении CYP3A4 и CYP2C19 менее выражено.

Было проведено исследование с целью оценки влияния приема регорафениба в дозе 160 мг в течение 14 дней на фармакокинетику маркерных субстратов CYP2C8 (розиглитазон), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (мидазолам).

Фармакокинетические данные показывают, что регорафениб можно применять совместно с субстратами CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 и CYP2C19 (*диклофенак, азитромицин, эритромицин, кортизон, гестоден, аторвастатин, доксорубицин, галоперидол, амлодипин, S-варфарин, диклофенак, ибупрофен, аценокумарол, гексобарбитал, R-варфарин, S-мefенитоин, вальпроевая кислота, дронабинол, индометацин* и др.). При этом не отмечается клинически значимого взаимодействия между лекарственными препаратами.

Антибиотики

Профиль концентрация–время показывает, что регорафениб и его метаболиты могут подвергаться печеночно-кишечной циркуляции. Комбинированное применение антибиотиков, влияющих на флору желудочно-кишечного тракта, может нарушить печеночно-кишечную циркуляцию регорафениба и привести к уменьшению его экспозиции. Клиническая значимость данного взаимодействия не известна, но может являться причиной снижения эффективности регорафениба.

Комплексообразующие соединения солей желчных кислот

Существует вероятность, что регорафениб и его метаболиты M2 и M5 могут подвергаться печеночнокишечной циркуляции. Комплексообразующие соединения солей желчных кислот, такие как холестирамин и холестагель могут взаимодействовать с регорафенибом, образуя нерастворимые комплексы, которые оказывают влияние на абсорбцию (или реабсорбцию), что потенциально может привести к снижению экспозиции. Клиническое значение данных потенциальных взаимодействий неизвестно, но может привести к снижению эффективности регорафениба.

Особые указания

Действие на печень

У пациентов, получавших лечение регорафенибом, часто регистрировались отклонения значений биохимических показателей функции печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и билирубин). У небольшой части пациентов отмечались тяжелые нарушения показателей функции печени (3–4 степени тяжести) и клинически выраженные нарушения функции печени (в том числе с летальным исходом).

До начала лечения регорафенибом рекомендуется определить показатели функции печени (АСТ, АЛТ, билирубин). На протяжении первых двух месяцев терапии следует проводить контроль функции печени, по меньшей мере, каждые 2 недели, затем не реже 1 раза в месяц, а также согласно клиническим показателям.

Поскольку регорафениб является ингибитором уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (UGT1A1), у пациентов с синдромом Жильбера возможно появление слабовыраженной непрямой (неконъюгированной) гипербилирубинемии.

Если у больных, получающих лечение регорафенибом, отмечается ухудшение показателей функции печени, связанное с терапией (в отсутствие явной альтернативной причины, например, механической желтухи или прогрессирования основного заболевания), врачу следует изменить дозу препарата и наблюдать за состоянием пациента.

Печень имеет большое значение в выведении регорафениба. При применении регорафениба у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени следует проводить тщательный контроль за состоянием пациента. Не рекомендуется применение регорафениба у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью), поскольку регорафениб не изучен у данной категории пациентов (возможно увеличение экспозиции препарата).

Пациенты с опухолями и мутациями в гене KRAS

У пациентов с мутациями в гене KRAS наблюдалось значительное улучшение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и было зарегистрировано численно более слабое воздействие на общую выживаемость (ОВ). Принимая во внимание значительную токсичность, связанную с терапией, врачам рекомендуют внимательно оценивать пользу и риски при назначении регорафениба пациентам с опухолями, имеющими мутации в гене KRAS

Кровотечения

У больных, получавших регорафениб, было зарегистрировано повышение частоты эпизодов кровотечений, в некоторых случаях с летальным исходом. При наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном назначении с антикоагулянтами (например, варфарин, фенпрокумон) или другими лекарственными препаратами, повышающими риск кровотечения, следует контролировать показатели коагулограммы и общего анализа крови. При появлении тяжелого кровотечения, требующего экстренного медицинского вмешательства, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения регорафенибом.

Ишемия миокарда и инфаркт миокарда

При приеме регорафениба отмечалось увеличение частоты случаев ишемии миокарда и инфаркта миокарда.

Пациенты с нестабильной стенокардией или появлением стенокардии (в течение 3 месяцев до начала терапии регорафенибом), недавним инфарктом миокарда (в период 6 месяцев до начала терапии регорафенибом) и пациенты с сердечной недостаточностью 2 класса и выше по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации были исключены из клинических исследований.

У пациентов с ишемической болезнью сердца необходимо отслеживать клинические признаки и симптомы ишемии миокарда. При возникновении ишемии и/или инфаркта миокарда следует прекратить терапию регорафенибом до нормализации состояния. При принятии решения о возобновлении терапии врач должен оценивать соотношение

пользы от приема препарата с потенциальным риском у каждого отдельного пациента. Если клинические проявления ишемии сохраняются, возобновлять терапию не следует.

Синдром обратимой задней энцефалопатии

У пациентов, получавших регорафениб, были зарегистрированы случаи развития обратимой задней энцефалопатии. Обратимая задняя энцефалопатия проявлялась в виде судорог, головной боли, изменения сознания, нарушения зрения или корковой слепоты, иногда в сочетании с артериальной гипертензией. Для подтверждения диагноза пациентам следует провести томографию головного мозга. В случае развития обратимой задней энцефалопатии следует прекратить лечение регорафенибом, проводить контроль артериального давления и поддерживающую терапию.

Прободение и свищ желудочно-кишечного тракта

У пациентов, получавших регорафениб, были зарегистрированы случаи прободения желудочно-кишечного тракта и образования свища желудочно-кишечного тракта. Эти события были связаны с опухолями в брюшной полости. В случае прободения желудочно-кишечного тракта или образования свища терапию регорафенибом следует прекратить.

Повышение артериального давления

На фоне терапии регорафенибом было зарегистрировано увеличение частоты повышения артериального давления. Перед началом и во время лечения регорафенибом следует регулярно контролировать артериальное давление и корректировать его повышение в соответствии с принятыми стандартами лечения. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии, устойчивой к проводимой адекватной антигипертензивной терапии, врач должен временно прервать терапию и/или снизить дозу препарата. В случае развития гипертонического криза лечение регорафенибом следует отменить.

Нарушения заживления ран

В случае проведения обширных хирургических вмешательств рекомендуется временное прекращение терапии регорафенибом, поскольку лекарственные препараты, обладающие антиангиогенными свойствами, могут подавлять или ухудшать заживление ран. Решение о возобновлении терапии после хирургических вмешательств должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны.

Кожная токсичность

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме регорафениба были ладонно-подошвенная эритродизестезия и сыпь. С целью профилактики развития ладонно-подошвенной эритродизестезии следует контролировать образование мозолей и использовать специальные вкладыши для обуви и перчатки для предотвращения давления на подошвы и ладони. Для лечения ладонно-подошвенной эритродизестезии можно использовать кератолитические кремы (например, кремы на основе мочевины, салициловой кислоты или альфа-гидроксильной кислоты, которые следует наносить только на пораженные участки кожи) и увлажняющие кремы в обильном количестве для облегчения симптомов. При необходимости временно прекращают лечение и/или снижают дозу регорафениба или, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию регорафенибом прекращают.

Отклонения значений лабораторных показателей

При применении регорафениба было зарегистрировано повышение частоты электролитных нарушений (включая гипофосфатемию, гипокальциемию, гипонатриемию и гипокалиемию) и нарушений метаболизма (включая увеличение концентрации тиреотропного

гормона, увеличение активности амилазы). Отклонения от нормы обычно носили легкий или умеренный характер и не сопровождались клиническими проявлениями. В случае возникновения электролитных нарушений или нарушений метаболизма коррекция дозы или прекращение терапии не требуется. Во время терапии регорафенибом рекомендуется контролировать биохимические и метаболические показатели. При необходимости назначают заместительную терапию в соответствии с принятыми стандартами лечения. В случаях устойчивых или рецидивирующих нарушений следует рассмотреть возможность временного прекращения лечения или снижения дозы, или полного прекращения терапии регорафенибом.

Системная токсичность

После повторного введения дозы у мышей, крыс и собак наблюдались нежелательные реакции со стороны ряда органов, прежде всего почек, печени, пищеварительного тракта, щитовидной железы, лимфатической/кроветворной системы, эндокринной системы, репродуктивной системы и кожи. В 26-недельном исследовании токсичности при введении повторных доз у крыс наблюдалось небольшое увеличение частоты случаев утолщения атриовентрикулярных клапанов сердца. Причиной данного явления может служить ускорение возрастного физиологического процесса. Данные реакции наблюдались при системных экспозициях, находящихся в диапазоне или ниже диапазона предполагаемой экспозиции у человека (основано на сравнении AUC).

Изменения зубов и костей, а также нежелательные явления в репродуктивной системе были наиболее выражены у молодых и растущих животных, а также у молодых крыс, что указывает на потенциальный риск для детей и подростков.

Тератогенность и эмбриотоксичность

Специальные исследования влияния регорафениба на фертильность не проводились. Следует учитывать способность регорафениба оказывать неблагоприятное воздействие на репродуктивную систему мужчин и женщин. В исследовании на крысах и собаках после многократного применения регорафениба при экспозициях ниже предполагаемой экспозиции у человека (при сравнении AUC) наблюдались морфологические изменения в яичках, яичниках и матке. Наблюдаемые изменения были обратимы только частично.

В исследовании на кроликах при экспозиции ниже предполагаемой экспозиции у человека наблюдалась эмбриотоксичность (при сравнении AUC). В основном были обнаружены нарушения формирования мочевыделительной системы, сердца и крупных сосудов, костей.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше + 30 °С.

Хранить в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

ТЕМСИРОЛИМУС

Торговое наименование: Торизел

Темсиролимус является селективным ингибитором фермента mTOR-киназы (мишени рапамицина млекопитающих). Темсиролимус связывается с внутриклеточным белком FKBP-12, образуя комплекс белок-темсиролимус, который, в свою очередь, связываясь с mTOR-киназой, подавляет активность этого фермента и опосредованно контролирует деление клеток. Ингибирование активности mTOR-киназы приводит к прекращению роста опухолевых клеток в G1 фазе, в результате чего происходит селективное нарушение трансляции белков, регулирующих клеточный цикл, таких как циклины D-типа, с-мик и орнитин декарбоксилаза. При связывании mTOR-киназы блокируется ее способность к фосфорилированию и, как следствие — способность к контролю активности факторов трансляции белков, в частности, 4E-BP1 и S6K (оба "подчиняются" mTOR в P13-киназном/AKT пути), что, в свою очередь, контролирует деление клетки.

Помимо белков, регулирующих клеточный цикл, mTOR-киназа может регулировать трансляцию факторов, индуцируемых гипоксией (HIF): HIF-1 и HIF-2 альфа. Эти факторы транскрипции определяют способность опухолей адаптироваться к гипоксической среде и продуцировать ангиогенный фактор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Таким образом, противоопухолевый эффект темсиролимуса можно также объяснить его способностью снижать уровни HIF и VEGF в опухоли или опухолевой среде, что приводит к торможению развития кровеносных сосудов.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл концентрата содержит:

активное вещество: темсиролимус — 25,00 мг;

вспомогательные вещества: альфа-токоферол — 0,75 мг, этанол — 394,60 мг, лимонная кислота — 0,025 мг, пропиленгликоль — 503,325 мг;

растворитель: полисорбат-80 — 400,00 мг, макрогол-400 — 427,73 мг, этанол — 199,09 мг.

Описание

Концентрат — прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор.

Растворитель — прозрачный или практически прозрачный раствор от светло-желтого до желтого цвета.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Приготовление всех растворов темсиролимуса следует производить в помещении, защищенном от попадания прямых солнечных лучей.

2,5 мл исходного раствора темсиролимуса (содержит 25 мг) прибавляют к 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Полученный инфузионный раствор следует перемешать, переверачивая пластиковый контейнер для инфузий или флакон, избегая чрезмерного встряхивания, так как это может вызвать образование пузырьков. Полученный раствор следует использовать в течение 6 часов (включая время инфузии, составляющее 30–60 мин). **Для проведения инфузии предпочтительно использование инфузионного насоса для обеспечения точного поступления лекарственного средства.**

Раствор для инфузий перед введением необходимо внимательно осмотреть, при наличии посторонних включений раствор уничтожить.

При приготовлении, хранении и введении темсиролимуса следует пользоваться оборудованием, которое не содержит деталей из *поливинилхлорида: стекло, полиолефин, полиэтилен* — поскольку полисорбат-80, содержащийся в растворе темсиролимуса может вызвать усиление экстракции диэтилгексилфталата из поливинилхлорида.

Темсиролимус рекомендуется вводить через систему со встроенным мембранным фильтром из полиэфирсульфона с размером пор не более 5 мкм для предотвращения попадания частиц большего размера. В случае отсутствия встроенного мембранного фильтра, следует использовать дополнительный фильтр, присоединяющийся к концу трубки системы, расположенный до места попадания раствора в вену пациента.

Можно использовать концевые фильтры с порами различных диаметров (от 0,2 мкм до 5 мкм). Не рекомендуется использовать одновременно концевой фильтр и фильтр, установленный внутри системы.

Длительность инфузии

Внутривенно капельно 25 мг в течение 30–60 мин 1 раз в неделю.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Специфические рекомендации при передозировке темсиролимуса отсутствуют. Применение темсиролимуса в виде многократного внутривенного введения в дозе 220 мг/м не сопровождалось нежелательными явлениями.

Введение темсиролимуса в дозе 330 мг дважды в течение недели у одного пациента привело к ректальному кровотечению III степени и диарее II степени.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Лекарственный препарат темсиролимус нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, исключая 0,9% раствор натрия хлорида.

В связи с опасностью выпадения осадка концентрат темсиролимуса не следует добавлять непосредственно к водным растворам для инфузий, а нужно предварительно разбавлять прилагаемым растворителем!

Темсиролимус содержит полисорбат-80, который, присутствуя в растворе, повышает скорость экстракции диэтилгексилфталата из поливинилхлорида, что следует учитывать при подготовке и введении раствора препарата.

Препараты, индуцирующие метаболизм изоферментов CYP3A4 и CYP3A5

Совместное применение темсиролимуса с рифампицином, мощным индуктором изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, существенно не влияло на C_{max} и AUC темсиролимуса после его внутривенного введения, но уменьшало C_{max} темсиролимуса на 65% и AUC на 56% по сравнению с монотерапией темсиролимусом. Таким образом, следует избегать одновременного применения препаратов, которые потенциально индуцируют метаболизм изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, в частности, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, рифампицина, рифабутина, рифапентина и препаратов зверобоя продырявленного. В случае, если одновременное применение указанных препаратов необходимо, следует рассмотреть возможность увеличения дозы темсиролимуса до 50 мг в неделю. У пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны следует избегать одновременного применения индукторов изофермента CYP3A4/5 ввиду необходимости приема высоких доз темсиролимуса.

Препараты, ингибирующие метаболизм изоферментов CYP3A4 и CYP2D6

Совместное применение темсиролимуса в дозе 5 мг с *кетоконазолом*, мощным ингибитором изофермента CYP3A4, существенно не влияет на *C_{max}* и AUC темсиролимуса; однако AUC сиролимуса увеличивается примерно в 3,1 раза, а суммарная AUC (темсиролимус + сиролимус) повышается примерно в 2,3 раза по сравнению с монотерапией темсиролимусом. Лекарственные средства, являющиеся мощными ингибиторами активности изофермента CYP3A4, например, *ингибиторы протеаз* (в т.ч. *индинавир, нелфинавир, ритонавир*), *противогрибковые препараты* (в т.ч. *итраконазол, кетоконазол, вориконазол*), *макролидные антибиотики* (в т.ч. *klarитромицин, эритромицин*), *нефазодон* увеличивают концентрацию сиролимуса в крови. Следует избегать одновременного применения темсиролимуса с препаратами, способными значительно ингибировать изофермент CYP3A4. В сочетании с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4, например, *блокаторами "медленных" кальциевых каналов* (в т.ч. *дилтиаземом, верапамилом*), *селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (апрепитантом)*, *циметидином, флувоксамином, флуконазолом и грейпфрутовым соком*, темсиролимус следует применять с осторожностью у пациентов, получающих темсиролимус в дозе 25 мг, и следует избегать такого сочетания у пациентов, получающих темсиролимус в дозе выше 25 мг. Следует рассмотреть возможность применения других препаратов, не обладающих ингибирующим действием в отношении изофермента CYP3A4.

Следует соблюдать осторожность во время одновременного применения темсиролимуса в дозе 175 мг с лекарственными средствами, которые метаболизируются изоферментом CYP2D6 и имеют узкий терапевтический индекс. Применение темсиролимуса не влияет на концентрацию *дезипрамина*, субстрата изофермента CYP2D6. Не ожидается значимого клинического воздействия при совместном применении темсиролимуса с лекарственными средствами, которые метаболизируются посредством изофермента CYP2D6.

В исследованиях *in vitro* темсиролимус ингибировал транспорт *дигоксина* (субстрат Р-гликопротеина), при этом значение ингибирующей концентрации (IC₅₀) составляло около 2 мкмоль.

Изучение ингибирования Р-гликопротеина *in vivo* не проводилось. *C_{max}* у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны, получавших темсиролимус внутривенно в дозе 175 мг, составила 2,6 мкмоль. В связи с этим, при совместном назначении темсиролимуса с *субстратами Р-гликопротеина* (в т.ч. *дигоксином, винкристином, колхицином, паклитакселом*) необходимо осуществлять тщательный мониторинг побочных реакций. Клиническое значение одновременного применения субстратов Р-гликопротеина и темсиролимуса неизвестно.

Возможно, что совместное применение темсиролимуса с амфифильными препаратами, такими, как амиодарон или статины, может повысить риск развития амфифильной токсичности в отношении легких.

Одновременное применение темсиролимуса и сунитиниба приводит к развитию токсичности, лимитирующей дозу препаратов. Данный побочный эффект может проявляться макуло-папулезной сыпью, подагрой и/или целлюлитом, требующими госпитализации.

Особые указания

Лечение темсиролимусом необходимо проводить под наблюдением врача-онколога.

Примерно за 30 мин до введения каждой дозы темсиролимуса пациентам следует назначить дифенгидрамин (внутривенно в дозе 25–50 мг) или другой антигистаминный препарат.

У пациентов пожилого возраста повышена вероятность развития таких нежелательных реакций, как отек лица, пневмония, плевральный выпот, тревога, депрессия, одышка, лейкопения, лимфопения, миалгия, потеря вкусовых ощущений и инфекции верхних дыхательных путей, ринит, плеврит, бессонница, головокружение, артралгия, мукозит.

Так как темсиролимус практически не выводится почками, исследования с участием пациентов с почечной недостаточностью разной степени тяжести, в том числе находящихся на гемодиализе, не проводились.

Концентрации темсиролимуса и его метаболита сиролимуса увеличиваются у пациентов с повышенной активностью АСТ или концентрацией билирубина. В связи с этим до начала терапии темсиролимусом и периодически в течение всего времени терапии рекомендуется определять концентрацию АСТ и билирубина.

В клиническом исследовании наблюдались тромбоцитопения 3, 4 степени и/или нейтропения 3, 4 степени.

У пациентов с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) (первичные опухоли или метастазы в ЦНС) и/или получающих терапию антикоагулянтами повышен риск развития внутричерепного кровоизлияния (в том числе, с летальным исходом) при применении темсиролимуса.

У пациентов, получавших темсиролимус по поводу распространенного почечноклеточного рака и/или с ранее существовавшей почечной недостаточностью, наблюдались случаи почечной недостаточности (в том числе, с летальным исходом).

У некоторых больных, получавших комбинированную терапию темсиролимусом и интерфероном альфа, отмечалось развитие катаракты.

Лечение темсиролимусом может осложняться развитием реакций гиперчувствительности или инфузионных реакций, включая жизнеугрожающие, в редких случаях, со смертельным исходом. Эти реакции могут развиваться в самом начале инфузии препарата, но могут проявляться и в ходе последующих введений. Во время внутривенной инфузии темсиролимуса больные должны находиться под постоянным медицинским наблюдением. При развитии тяжелых токсических реакций следует приостановить введение темсиролимуса и провести соответствующую терапию. Решение вопроса о продолжении лечения должно приниматься на основании оценки соотношения пользы и риска.

Если у пациента развилась реакция гиперчувствительности во время введения темсиролимуса необходимо немедленно прекратить инфузию и наблюдать больного как минимум в течение 30–60 мин в зависимости от выраженности реакции. По усмотрению врача лечение может быть возобновлено. В этом случае за 30 мин до начала инфузии темсиролимуса следует ввести блокатор H1-гистаминовых рецепторов (например, дифенгидрамин), если этот препарат не вводился ранее, и/или блокатор H2-гистаминовых рецепторов (например, фамотидин в дозе 20 мг внутривенно или ранитидин в дозе 50 мг внутривенно). Эффективность глюкокортикостероидов в этих ситуациях не была показана. Затем можно возобновить инфузию с меньшей скоростью (до 60 мин) и завершить ее в течение 6 часов после добавления 0,9% раствора натрия хлорида.

В связи с рекомендацией использования антигистаминных препаратов до начала инфузии, следует с осторожностью применять темсиролимус у пациентов с гиперчувствительностью к антигистаминным препаратам в анамнезе или у больных, которым антигистаминные препараты противопоказаны по другим причинам.

Пациентов, в первую очередь, больных, страдающих сахарным диабетом, следует проинформировать о возможности повышения концентрации глюкозы в крови на фоне

терапии темсиролимусом. Это может потребовать назначения или увеличения дозы инсулина и/или гипогликемической терапии. Больным следует сообщать лечащему врачу о случаях чрезмерной жажды, увеличения объема мочи или частоты мочеиспускания.

В связи с тем, что на фоне терапии темсиролимусом были отмечены случаи развития неспецифического интерстициального пневмонита, в редких случаях приводящего к летальному исходу, больных следует наблюдать с целью своевременного выявления симптомов респираторных заболеваний. В некоторых случаях течение неспецифического интерстициального пневмонита было бессимптомным или с минимальными клиническими проявлениями, которые выявлялись при проведении компьютерной томографии грудной клетки или рентгенографического исследования. Возможно также появление кашля, одышки и лихорадки. Для некоторых пациентов требуется отменить терапию темсиролимусом или дополнительно назначить глюкокортикостероиды и/или антибиотики, в то время как для других пациентов лечение можно продолжать без дополнительного вмешательства.

До начала терапии темсиролимусом рекомендуется проведение рентгенологического исследования или компьютерной томографии грудной клетки. Подобное обследование надлежит периодически проводить также во время лечения темсиролимусом даже при отсутствии признаков респираторного заболевания. В случае появления признаков респираторного заболевания следует приостановить терапию темсиролимусом до разрешения симптоматики и исчезновения рентгенологических признаков пневмонита, если таковые имелись. При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать возможность развития оппортунистических инфекций, таких как пневмоцистная пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*. Кроме того, следует рассмотреть возможность применения глюкокортикостероидов и/или антибиотиков. Необходимо оценить возможность проведения профилактики пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, у пациентов, которым требуется одновременное лечение глюкокортикостероидами.

Применение темсиролимуса сопровождалось увеличением концентрации триглицеридов и холестерина в плазме крови, что может потребовать назначения или увеличения дозы гиполипидемических препаратов. До начала терапии темсиролимусом, а также во время лечения следует контролировать концентрацию холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Применение темсиролимуса сопровождалось ухудшением заживления ран, в связи с чем его следует применять с осторожностью в периоперационном периоде.

У некоторых больных, получающих одновременно темсиролимус и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), отмечались реакции, сходные с ангионевротическим отеком, в том числе, отсроченные реакции, возникающие спустя 2 месяца после начала лечения.

Темсиролимус, как и другие иммунодепрессанты, может снижать иммунологический ответ на вакцинацию, поэтому на фоне лечения темсиролимусом следует избегать применения живых вакцин.

Темсиролимус (смесь "концентрат-растворитель") содержит 35 об. % этанола, т. е. до 693,5 мг этанола на дозу 25 мг, что эквивалентно 17,6 мл пива или 7,3 мл вина; содержание этанола на дозу 175 мг составляет до 4,85 г, что эквивалентно 123 мл пива или 51 мл вина. Это может представлять угрозу для людей, страдающих алкоголизмом. Следует также учитывать этот факт при лечении больных из групп высокого риска, а именно: пациентов с заболеваниями печени или больных эпилепсией.

Применение темсиролимуса может приводить к иммуносупрессии. В связи с этим следует тщательно наблюдать пациентов на предмет развития инфекций. У пациентов, получающих темсиролимус, были выявлены случаи развития пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, в некоторых случаях с летальным исходом. Многие из этих пациентов также получали терапию глюкокортикостероидами или другими иммуносупрессивными препаратами. В связи с этим следует рассмотреть возможность проведения профилактики пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, у пациентов, которые одновременно получают лечение глюкокортикостероидами или другими иммуносупрессивными препаратами.

Частота и выраженность побочных эффектов зависит от дозы. У пациентов, получающих начальную дозу 175 мг в неделю, необходим мониторинг состояния для принятия решения по снижению дозы препарата.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от +2 до +8 °С.

Не замораживать!

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|---|---|
| Темсиролимус | Стерильный 0,9% раствор натрия хлорида. Не встряхивать! | Приготовленный раствор должен быть использован в течение 6 часов (включая время инфузии). Приготовленный раствор сохраняет стабильность в течение 24 часов при условии хранения при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте. |

Расходные материалы для разведения и введения

Мини-Спайк Хемо V

Интрапур Инлайн

Система Инфузомат
Спэйс с фильтром
Стерификс

Инфузомат Спэйс



ДАБРАФЕНИБ

Торговое наименование: Тафинлар

Дабрафениб является мощным селективным конкурирующим с АТФ ингибитором RAF-киназ со значениями половины максимальной ингибирующей концентрации IC50 для изоферментов BRAF V600E, BRAF V600K и BRAF V600D, составляющими 0,65 нмоль/л, 0,5 нмоль/л и 1,84 нмоль/л, соответственно. Онкогенные мутации гена BRAF ведут к конститутивной активации пути RAS/RAF/MEK/ERK и стимуляции роста опухолевых клеток. Мутации гена BRAF с высокой частотой выявляются при специфических новообразованиях, включая меланому (примерно в 50% случаев). Наиболее часто наблюдающаяся мутация гена BRAF—V600E, а также следующая наиболее распространенная мутация V600K, которые составляют 95% от мутаций гена BRAF у всех больных раком. В редких случаях могут выявляться другие мутации, такие как V600D, V600G и V600R. Дабрафениб также ингибирует изоферменты CRAF и BRAF дикого типа, IC50 для которых составляют 5,0 нмоль/л и 3,2 нмоль/л, соответственно. Дабрафениб ингибирует рост клеток меланомы, несущих мутацию гена BRAF V600, как *in vitro*, так и *in vivo*.

Лекарственная форма

Капсулы, покрытые пленочной оболочкой, с корпусом и крышечкой темно-красного цвета.

Состав

Каждая капсула содержит:

действующее вещество: дабрафениба мезилат микронизированный — 59,25/88,88 мг (в пересчете на дабрафениб 50,00/75,00 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 118,50/177,70 мг, магния стеарат — 1,80/2,70 мг, кремния диоксид коллоидный — 0,45/0,68 мг.

Состав капсулы из гипромеллозы размер №2 Swedish Orange (Шведский оранжевый) /размер №1, Opaque Pink (непрозрачный розовый): краситель железа оксид красный — 1,29/0,56%, титана диоксид — 0,53/1,78%, гипромеллоза — q.s. до 100/q.s. до 100%, чернила S-1-17822/S-1-17823 (шеллак — 44,5/44,5%, краситель железа оксид черный — 23,4/23,4%, пропиленгликоль — 2,0/2,0%, аммиак водный — 1,0/1,0%, бутанол — 16,64/2,24%, изопропанол — 12,48/26,88%.

Способ применения и дозы:

Подтверждение мутации гена BRAF V600 с помощью одобренного или валидированного теста необходимо для подбора пациентов для терапии дабрафенибом. Эффективность и безопасность дабрафениба при лечении меланомы с мутацией гена BRAF дикого типа не установлена. Дабрафениб не следует применять при лечении меланомы с диким типом BRAF.

Прием препарата внутрь. Рекомендуемая доза для взрослых — 150 мг 2 раза в день натошак. Между приемами следует выдерживать перерыв 12 часов. Прием препарата продолжают до развития признаков токсичности или же до прогрессирования заболевания. В случае развития побочных эффектов возможен перерыв в приеме дабрафениба. Если имеет место пропуск дозы, а до приема следующей дозы остается менее 6 часов, то пропущенную дозу не принимают.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

На сегодняшний день данные о передозировке дабрафениба крайне немногочисленны. Максимальная доза дабрафениба, которую получали пациенты в рамках клинических исследований, составляла 600 мг (300 мг 2 раза в сутки).

Специфическое лечение (антидот) при передозировке дабрафениба отсутствует. При развитии нежелательных реакций следует проводить симптоматическую терапию. При подозрении на передозировку следует немедленно отменить дабрафениб и начать поддерживающую терапию. В дальнейшем ведение пациентов следует корректировать в соответствии с клинической картиной или рекомендациями национального токсикологического центра (по возможности).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

В доклинических исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что дабрафениб метаболизируется преимущественно изоферментами CYP2C8 и CYP3A4. Совместный прием *кетоконазола* (ингибитор CYP3A4) и *гемфиброзила* (ингибитор CYP2C8) увеличивает AUC дабрафениба на 71 % и 47 % соответственно.

Лекарственные препараты, являющиеся мощными *ингибиторами* или *индукторами* CYP2C8 или CYP3A4, способны увеличивать или уменьшать концентрации дабрафениба, соответственно. Поэтому во время терапии дабрафенибом следует, по возможности, использовать альтернативные препараты. Необходимо соблюдать осторожность при применении мощных ингибиторов (например, *кетоконазол, нефазодон, кларитромицин, ритонавир, гемфиброзил, саквинавир, итраконазол, вориконазол, позаконазол, атазанавир, телитромицин*) или индукторов (например: *рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный*) CYP2C8 или CYP3A4 совместно с дабрафенибом.

Препараты, которые влияют на pH желудочного сока

Препараты, которые изменяют pH верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (например, *ингибиторы протонного насоса (эзомепразол, декслансопразол, омепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол), антагонисты H₂-рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, ниперотидин, роксатидин, ранитидина висмута цитрат, лафутидин, антациды (гидрокарбонат натрия, окись магния, карбонат магния, карбонат кальция, ренни, маалокс, гастал, алмагель, фосфалюгель, гастрацид, релцер))*) могут изменять растворимость дабрафениба и снижать его биодоступность. Однако клинических исследований по оценке влияния препаратов, изменяющих pH желудочного сока, на системную экспозицию дабрафениба не проводилось. При одновременном применении дабрафениба и ингибитора протонной помпы, антагониста H₂-рецепторов или антацида системная экспозиция дабрафениба может снижаться, и влияние на эффективность дабрафениба в данном случае не установлено.

Влияние дабрафениба на вещества транспортных систем

In vitro дабрафениб является ингибитором человеческих полипептидных переносчиков органических анионов OATP1B1 и OATP1B3, и клиническую значимость данного явления нельзя исключить. По этой причине следует соблюдать осторожность при одновременном применении дабрафениба и субстратов OATP1B1 или OATP1B3, таких как *статины*. Несмотря на то, что *in vitro* дабрафениб и его метаболиты (*гидроксидабрафениб, карбоксидабрафениб и дезметилдабрафениб*) проявляли свойства ингибиторов человеческих переносчиков органических анионов OAT1 и OAT3, основываясь на данных, полученных в ходе

клинических исследований, риск лекарственного взаимодействия минимален. Также было показано, что дабрафениб и дезметилдабрафениб являются умеренными ингибиторами человеческого белка резистентности рака молочной железы; однако, с учетом клинической экспозиции, риск лекарственного взаимодействия минимален.

Влияние дабрафениба на другие лекарственные препараты

Дабрафениб усиливает CYP3A4 и CYP2C9-опосредованный метаболизм и может увеличить активность других ферментов, включая изоферменты CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C19 и УДФ-глюкуронозилтрансферазу, а также может увеличить активность переносчиков (например, Р-гликопротеина (P-gp)). При совместном приеме с дабрафенибом AUC мидозолама (субстрат CYP3A4) и S-варфарина (субстрат CYP2C9) уменьшается.

Комбинированное применение дабрафениба и лекарственных препаратов, чувствительных к индукции данных ферментов (например, *гормональных контрацептивов, варфарина или дексаметазона*), может привести к снижению их концентрации и потере эффективности. Если применение таких препаратов необходимо, следует контролировать их эффективность или рассмотреть вариант использования альтернативных лекарственных препаратов. Ожидается, что число затрагиваемых лекарственных препаратов будет большим, однако интенсивность взаимодействия может быть различной.

Группы затрагиваемых лекарственных препаратов могут включать, но не ограничиваться, следующими:

- анальгетики (например, фентанил, метадон);
- антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин);
- противоопухолевые препараты (например, кабазитаксел);
- антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин);
- противоэпилептические препараты (например, карбамазепин, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота);
- нейролептики (например, галоперидол);
- блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, верапамил);
- сердечные гликозиды (например, дигоксин);
- глюкокортикостероиды (например, дексаметазон, метилпреднизолон);
- противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, ампренавир, атазанавир, дарунавир, делавирдин, эфавиренз, фосампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир);
- гормональные контрацептивы;
- снотворные препараты (например, диазепам, мидозолам, золпидем);
- иммунодепрессанты (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус);
- статины, метаболизируемые CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин).

Особые указания

Женщины репродуктивного возраста должны использовать высокоэффективные негормональные методы контрацепции во время лечения и в течение 2 недель после отмены терапии, так как дабрафениб может снижать эффективность гормональных контрацептивов.

Пациентам необходимо сообщать лечащему врачу о случае наступления беременности или о подозрении на беременность, возникших во время лечения дабрафенибом.

Гипертермия

Эпизоды лихорадки отмечались в клинических исследованиях при применении дабрафениба. Гипертермия может сопровождаться сильным ознобом, обезвоживанием и гипотензией, которая в ряде случаев может привести к острой почечной недостаточности. Во время и после тяжелых эпизодов гипертермии следует контролировать сыовроточную концентрацию креатинина и другие показатели функции почек. Наблюдались тяжелые случаи лихорадки, не связанные с инфекционными заболеваниями, которые обычно развивались в течение первого месяца лечения. В клинических исследованиях эффективными мерами при данной нежелательной реакции являлись прерывание лечения и/или уменьшение дозы дабрафениба, а также поддерживающая терапия.

Плоскоклеточный рак кожи (ПРК)

Имеются сообщения о случаях плоскоклеточного рака кожи (включая кератоакантому и смешанную кератоакантому) у пациентов, принимавших дабрафениб. При применении дабрафениба около 70% явлений развивались на протяжении первых 12 недель лечения, при этом медиана времени до возникновения явления составляла 8 недель. Более 90% пациентов, получавших дабрафениб, у которых развился ПРК, продолжили лечение без модификации дозы. Перед началом лечения и во время терапии дабрафенибом следует регулярно контролировать состояние кожи: каждые 2 месяца на протяжении всего курса лечения. Контрольные осмотры следует проводить каждые 2–3 месяца на протяжении 6 месяцев после прекращения лечения дабрафенибом или до начала другой противоопухолевой терапии. При развитии плоскоклеточного рака кожи необходимо произвести резекцию пораженного участка кожи и терапию дабрафенибом следует продолжать без коррекции дозы. Пациентов следует предупредить о том, что при появлении на коже новых патологических очагов, следует немедленно информировать об этом своего лечащего врача.

Новые случаи первичной меланомы

Имеются сообщения о новых случаях первичной меланомы у пациентов, принимавших дабрафениб. Данные случаи выявлялись в течение первых 5 месяцев терапии и не требовали модификации лечения, кроме резекции пораженного участка. Необходим регулярный контроль состояния кожи (по схеме, описанной для плоскоклеточного рака кожи).

Вторичные/рецидивирующие злокачественные образования иной локализации

В экспериментах *in vitro* наблюдалась парадоксальная активация MAP-киназного сигнального каскада в клетках с диким типом BRAF, с RAS мутацией и подвергавшихся воздействию ингибиторов BRAF, что может приводить к увеличению риска развития злокачественных образований иной локализации у пациентов, получающих дабрафениб. При применении ингибиторов BRAF были зарегистрированы случаи развития злокачественных образований, несущих мутацию RAS. Необходимо обеспечить наблюдение за пациентами в соответствии с клиническими показаниями. После прекращения лечения дабрафенибом необходимо продолжать наблюдение на предмет развития вторичных/рецидивирующих злокачественных новообразований иной локализации до 6 месяцев или до начала другой противоопухолевой терапии.

Панкреатит

Были получены сообщения о развитии панкреатита менее чем у 1% пациентов, получающих дабрафениб. Описан один случай развития панкреатита в первый день лечения дабрафенибом и повторения эпизода панкреатита после возобновления при-

ема дабрафениба в сниженной дозе. Необходимо срочно обследовать пациентов с необъяснимой болью в животе; обследование должно включать определение активности амилазы и липазы в сыворотке крови. Следует тщательно наблюдать за пациентами при возобновлении лечения дабрафенибом после эпизода панкреатита.

Увеит (воспаление сосудистой оболочки глазного яблока)

При лечении дабрафенибом наблюдалось развитие увеита, включая ирит (воспаление радужной оболочки глаза). Во время терапии необходим контроль офтальмологических симптомов, таких как изменение зрения, светобоязнь, боль в области глаза.

Удлинение интервала QT

Максимальное зарегистрированное удлинение интервала QTс, превышающее 60 мсек, наблюдалось у 3% пациентов, получавших лечение дабрафенибом (в обобщенной популяции, по оценке безопасности, у одного пациента длина QTс составляла > 500 мсек). Лечение дабрафенибом не рекомендуется пациентам с некорректируемыми нарушениями баланса электролитов (в том числе, магния), синдромом удлинения интервала QT, а также пациентам, принимающим лекарственные препараты, способные удлинять интервал QT.

Мониторинг параметров электрокардиограммы (ЭКГ) и электролитов (в том числе, магния) необходимо проводить у всех пациентов до лечения дабрафенибом, через один месяц после начала лечения и после изменения дозы.

Гипергликемия

При применении дабрафениба может развиваться гипергликемия. В клиническом исследовании у 5 из 12 пациентов с сахарным диабетом в анамнезе при применении дабрафениба возникла необходимость в увеличении интенсивности гипогликемической терапии. Частота развития гипергликемии 3 степени, на основании лабораторных исследований, составила 6% (12/187) у пациентов, получавших дабрафениб, в отличие от пациентов, получавших дакарбазин, у которых такие случаи не зарегистрированы. При лечении дабрафенибом пациентов с ранее диагностированным сахарным диабетом или гипергликемией необходимо проводить мониторинг концентрации глюкозы в сыворотке крови, обычно применяемый в клинической практике. Пациентам рекомендуется сообщать лечащему врачу о симптомах тяжелой гипергликемии, таких как чрезмерная жажда или увеличение объема и частоты мочеиспусканий.

Дефицит глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы

Дабрафениб, содержащий сульфонамидную группу, повышает потенциальный риск развития гемолитической анемии у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ).

Необходимо проводить тщательный медицинский контроль за пациентами с дефицитом Г6ФДГ на предмет признаков гемолитической анемии.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше + 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

ВЕМУРАФЕНИБ

Торговое наименование: Зелбофар

Вемурафениб является ингибитором серин-треонин киназы, кодируемой геном BRAF (*v-raf murinesarcoma viral oncogene homolog B1*). В результате мутаций в гене BRAF происходит конститутивная активация онкогенного белка BRAF и, как следствие, пролиферация клеток при отсутствии факторов роста.

Согласно проведенным биохимическим исследованиям вемурафениб является мощным ингибитором BRAF-киназ с активирующими мутациями в кодоне 600.

Данный ингибирующий эффект был подтвержден в ходе реакции фосфорилирования внеклеточной сигналирующей киназы и клеточной антипролиферации в доступных клеточных линиях меланомы, экспрессирующих ген BRAF с V600 мутациями. В тестах антипролиферации в клеточных линиях с V600 мутациями (линии V600E, V600R, V600D и V600K) концентрация полумаксимального ингибирования (IC50) варьировала от 0,016 до 1,131 мкмоль, в то время как IC50 в отношении клеточных линий с "диким" типом гена BRAF составляла 12,06 и 14,32 мкмоль соответственно.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от розовато-белого до оранжево-белого цвета.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: вемурафениб 240,000 мг;

Вемурафениб содержится в виде ко-преципитата вемурафениба и гипромеллозы ацетата сукцината 800 мг.

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный 10,400 мг, кроскармеллоза натрия 29,400 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 4,250 мг, магния стеарат 5,950 мг;

пленочная оболочка: поливиниловый спирт 8,000 мг, титана диоксид (E171) 4,982 мг, макрогол 3350 4,040 мг, тальк 2,960 мг, краситель железа оксид красный (E 172) 0,018 мг.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата составляет 960 мг (4 таблетки по 240 мг) 2 раза в сутки (суточная доза составляет 1920 мг), внутрь. Препарат можно принимать как во время еды, так и отдельно от приема пищи, однако следует избегать продолжительного приема обеих доз натощак.

Таблетку следует проглотить целиком, запивая водой. Разжевывать или измельчать таблетку нельзя.

Продолжительность приема препарата

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом следует прекратить. В случае развития непереносимой токсичности терапию препаратом следует приостановить или прекратить (таблицы 1 и 2).

Пропущенные дозы

Если прием очередной дозы пропущен, ее можно принять позднее для поддержания режима приема 2 раза в сутки, однако интервал между приемом пропущенной дозы

и приемом следующей дозы должен составлять не менее 4 часов. Принимать обе дозы препарата одновременно не следует.

Рвота

В случае возникновения рвоты после приема вемурафениба не следует принимать дополнительную дозу, а далее продолжить лечение, как обычно.

Изменение дозы

При появлении нежелательных реакций или при удлинении интервала QT, скорректированного в соответствии с частотой сердечных сокращений (QTc), может потребоваться уменьшение дозы, временное прерывание или прекращение приема препарата вемурафениб.

Не следует уменьшать дозу препарата ниже 480 мг 2 раза в сутки.

При развитии плоскоклеточной карциномы кожи рекомендуется продолжить лечение без коррекции дозы.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Дозолимитирующая токсичность препарата проявлялась в виде сыпи с зудом и утомляемости.

В случае подозрения на передозировку необходимо прекратить прием и назначить поддерживающую терапию. При появлении побочных реакций необходимо назначить соответствующее симптоматическое лечение. Специфического антидота, который можно было бы использовать в случаях передозировки препаратом, не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Субстраты изоферментов системы цитохрома P450

Результаты исследования лекарственного взаимодействия *in vivo*, проведенного с участием пациентов с метастатической меланомой, свидетельствуют о том, что вемурафениб является умеренным ингибитором изофермента CYP1A2 и индуктором изофермента CYP3A4. Вемурафениб может уменьшать экспозицию веществ, метаболизирующихся преимущественно при участии изофермента CYP3A4. В связи с этим возможно уменьшение эффективности контрацептивных препаратов, метаболизирующихся при участии изофермента CYP3A4.

Одновременное применение вемурафениба с лекарственными препаратами с узким терапевтическим индексом, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP1A2 и CYP3A4, не рекомендуется, так как вемурафениб может изменять их концентрацию. При невозможности избежать их совместного применения следует соблюдать осторожность и предусмотреть снижение дозы лекарственного препарата, являющегося субстратом изофермента CYP1A2. Совместное применение с вемурафенибом увеличивает АУС кофеина (субстрата изофермента CYP1A2) в среднем в 2,6 раза (максимально в 5 раз), тогда как АУС мидазолама (субстрата изофермента CYP3A4) снижается в среднем на 39% (максимально до 80%). АУС декстрометорфана (субстрата CYP2D6) и его метаболита декстрофана увеличивалась приблизительно на 47% вследствие эффекта на кинетику декстрометорфана, который может не быть опосредован ингибированием изофермента CYP2D6. В исследовании *in vitro* вемурафениб в концентрации 10 мкмоль вызывал слабое ингибирование изофермента CYP2B6. Неизвестно, будет ли вемурафениб при достижении равновесной концентрации 100 мкмоль в крови пациентов (примерно 50 мкг/мл) уменьшать содержание субстратов изофермента CYP2B6, таких как бупропион, при их одновременном применении.

Одновременное применение вемурафениба и *варфарина* (субстрата изофермента CYP2C9) может приводить к увеличению AUC последнего на 18%. Следует соблюдать осторожность и предусмотреть дополнительный мониторинг МНО в случае применения вемурафениба в сочетании с варфарином.

В исследовании *in vitro* вемурафениб ингибировал изофермент CYP2C8. Значение данного наблюдения для человека неизвестно, однако риск клинически значимого влияния на субстраты изофермента CYP2C8 при совместном применении не может быть исключен.

Во избежание взаимодействия с лекарственными препаратами после прекращения применения вемурафениба может потребоваться период вымывания продолжительностью 8 дней.

Переносчики лекарственных препаратов

В ходе исследований *in vitro* было показано, что вемурафениб является ингибитором Р-гликопротеина и BCRP (breast cancer resistance protein, белок устойчивости рака молочной железы). Клиническое значение этих данных неизвестно.

Нельзя исключить возможное увеличение экспозиции препаратов, транспортируемых при помощи Р-гликопротеина, при одновременном применении с вемурафенибом (например, *алискирен, колхицин, дигоксин, эверолимус, фексофенадин*) или BCRP (например, *метотрексат, митоксантрон, розувастатин*). Данные о влиянии вемурафениба на другие переносчики отсутствуют.

Влияние лекарственных препаратов на вемурафениб

В исследованиях *in vitro* показано, что метаболизм вемурафениба происходит при участии изофермента CYP3A4 и путем глюкуронирования. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении вемурафениба и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, глюкуронирования и/или транспортных белков (например, *ритонавира, саквинавира, телитромицина, кетоконазола, итраконазола, вориконазола, позаконазола, нефазодона, атазанавира*).

Следует избегать одновременного применения вемурафениба с мощными индукторами Р-гликопротеина, глюкуронирования, изофермента CYP3A4 (например, с *рифампицином, рифабутином, карбамазепином, фенитоином* или *зверобоем продырявленным*) из-за возможного снижения экспозиции вемурафениба.

В исследованиях *in vitro* показано, что вемурафениб является субстратом Р-гликопротеина и BCRP. Данных по влиянию индукторов или ингибиторов Р-гликопротеина и BCRP на экспозицию вемурафениба нет. Нельзя исключить, что на фармакокинетические параметры вемурафениба могут оказывать влияние препараты, ингибирующие или влияющие на Р-гликопротеин (например, *верапамил, кларитромицин, циклоспорин, ритонавир, хинидин, дронедазон, амиодарон, итраконазол, ранолазин*) и BCRP (циклоспорин, гефитиниб).

Данные о том, является ли вемурафениб субстратом для других переносчиков, отсутствуют.

Влияние сопутствующих препаратов на вемурафениб

В исследованиях *in vitro* показано, что метаболизм вемурафениба происходит при участии изофермента CYP3A4 и путем глюкуронирования. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении вемурафениба и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, глюкуронирования и/или транспортных белков (например, *ритонавира,*

саквинавира, телитромицина, кетоконазола, итраконазола, вориконазола, позаконазола, нефазодона, атазанавира).

Следует избегать одновременного применения вемурафениба и с мощными индукторами Р-гликопротеина, глюкуронирования, изофермента СYP3A4 (например, рифампицином, рифабутином, карбамазепином, фенитоином или зверобоем продырявленным) из-за возможного снижения экспозиции вемурафениба.

В исследованиях *in vitro* показано, что вемурафениб является субстратом Р-гликопротеина и BCRP. Данных по влиянию индукторов или ингибиторов Р-гликопротеина и BCRP на экспозицию вемурафениба нет. Нельзя исключить, что на фармакокинетические параметры вемурафениба могут оказывать влияние препараты, ингибирующие или влияющие на Р-гликопротеин (например, верапамил, кларитромицин, циклоспорин, ритонавир, хинидин, дронедазон, амиодарон, итраконазол, ранолазин) и BCRP (циклоспорин, гефитиниб). Данные о том, является ли вемурафениб субстратом для других переносчиков, отсутствуют.

Усиление действия лучевой терапии

У пациентов, получающих вемурафениб, наблюдалось усиление токсического действия лучевой терапии. В большинстве случаев пациенты получали лучевую терапию в режиме ≥ 2 Гр/сутки (гипофракционный режим).

Особые указания

Перед применением вемурафениба пациенты должны пройти валидированный тест на наличие BRAF V600 мутации. Эффективность и безопасность вемурафениба у пациентов, опухоли которых несут редкие BRAF V600 мутации, отличные от V600E и Y600K, не была убедительно доказана. Вемурафениб не следует применять у пациентов со злокачественной меланомой, экспрессирующей BRAF дикого типа.

Реакции гиперчувствительности

При применении вемурафениба сообщалось о случаях серьезных реакций гиперчувствительности, в том числе об анафилаксии. Тяжелые реакции гиперчувствительности могут включать генерализованную сыпь, эритему или артериальную гипотензию. При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности дальнейший прием вемурафениба следует прекратить.

Дерматологические реакции

При применении вемурафениба сообщалось о тяжелых дерматологических реакциях, включая редкие случаи синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза в опорном клиническом исследовании. Зарегистрированы случаи появления лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдрома) на фоне применения вемурафениба.

При развитии тяжелых дерматологических реакций дальнейший прием вемурафениба следует прекратить.

Усиление действия лучевой терапии

У пациентов, получающих лучевую терапию до, во время или после применения вемурафениба, отмечались случаи повышения чувствительности к лучевой терапии и лучевой дерматит. Необходимо соблюдать осторожность при применении вемурафениба одновременно или последовательно с лучевой терапией.

Удлинение интервала QT

При применении вемурафениба наблюдалось удлинение интервала QT, пропорциональное экспозиции вемурафениба. Удлинение интервала QT может способствовать

увеличению риска возникновения желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа "пируэт". Применение вемурафениба не рекомендуется у пациентов с не поддающимися коррекции нарушениями водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния), синдромом удлинённого интервала QT, а также у пациентов, получающих лекарственные препараты, способствующие удлинению интервала QT.

ЭКГ и исследование водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния) необходимо выполнить перед началом приема препарата и после изменения дозы вемурафениба. В дальнейшем регистрацию ЭКГ и определение содержания электролитов рекомендуется проводить ежемесячно в течение первых 3 месяцев приема препарата, а затем через каждые 3 месяца или чаще при наличии клинических симптомов. Если интервал QTc > 500 мс, начинать прием вемурафениба не рекомендуется. Если во время лечения интервал QTc составит более 500 мс, необходимо временно прервать прием вемурафениба устранить нарушения водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния) и добиться коррекции факторов риска удлинения интервала QT (например, хронической сердечной недостаточности, брадиаритмии). После уменьшения интервала QTc до значения, составляющего менее 500 мс, следует возобновить прием препарата в более низкой дозе, как описано в таблицах 1 и 2. Если после коррекции сопутствующих факторов риска значение интервала QTc составляет > 500 мс и отличается от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, более чем на 60 мс, прием вемурафениба необходимо прекратить.

Офтальмологические реакции

При применении вемурафениба были зарегистрированы серьезные офтальмологические реакции, включавшие увеит (в том числе ирит) и окклюзию вен сетчатки. лечащему врачу рекомендуется регулярно наблюдать за пациентом на предмет развития офтальмологических реакций.

Совместное применение с ипилимумабом

При совместном применении вемурафениба (960 мг или 720 мг два раза в день) с ипилимумабом (3 мг/кг) были зарегистрированы бессимптомное повышение активности трансаминаз и концентрации билирубина 3 степени тяжести. На основании этих данных совместное применение вемурафениба и ипилимумаба не рекомендуется.

Злокачественные новообразования

Плоскоклеточная карцинома кожи

У пациентов, получавших вемурафениб, описаны случаи развития плоскоклеточной карциномы кожи, в том числе случаи, классифицированные как кератоакантома и смешанная кератоакантома. Всем пациентам рекомендуется пройти обследование у дерматолога перед началом приема препарата. При возникновении любых подозрительных поражений кожи их необходимо иссечь, направить на дерматопатологическое исследование и провести терапию в соответствии с местными стандартами оказания медицинской помощи.

При развитии у пациента плоскоклеточной карциномы кожи рекомендуется продолжить лечение вемурафенибом без коррекции дозы. Врач должен проводить обследование пациента ежемесячно во время терапии и в течение 6 месяцев после лечения препаратом или до начала другой противоопухолевой терапии.

Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости проинформировать врача о появлении любых изменений на коже.

Плоскоклеточная карцинома другой (некожной) локализации

У пациентов, получавших вемурафениб, зарегистрированы случаи развития плоскоклеточной карциномы другой локализации. Перед началом приема препарата необходимо провести обследование головы и шеи, состоящее, как минимум, из визуального осмотра слизистой оболочки полости рта и пальпации лимфатических узлов, и повторять это обследование через каждые 3 месяца во время приема препарата. Кроме того, перед началом приема препарата необходимо выполнить компьютерную томографию органов грудной клетки, а во время приема препарата повторять это обследование через каждые 6 месяцев.

Перед началом приема препарата и по завершении терапии или при наличии клинических симптомов рекомендуется проводить исследования органов малого таза (у женщин) и прямой кишки.

После прекращения приема вемурафениба обследования с целью выявления плоскоклеточной карциномы другой локализации необходимо продолжать в течение 6 месяцев или до начала другой противоопухолевой терапии. Выявленные патологические изменения следует вести в соответствии с клинической практикой.

Новый очаг первичной меланомы

При применении вемурафениба были зарегистрированы случаи возникновения новых очагов первичной меланомы. Во всех случаях лечение было хирургическим, и пациенты продолжили лечение без коррекции дозы. Обследование на предмет поражений кожи следует проводить в соответствии с рекомендациями, приведенными выше для плоскоклеточной карциномы кожи.

Другие злокачественные новообразования

Исходя из механизма действия, вемурафениб может вызывать прогрессирование злокачественных новообразований, ассоциированных с мутациями в гене RAS. Требуется тщательно рассмотреть вопрос об отношении ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата у пациентов с ранее перенесенными или сопутствующими злокачественными новообразованиями, ассоциированными с мутациями в гене RAS.

Поражение печени

При применении вемурафениба зарегистрированы случаи поражения печени, включая тяжелые. На фоне приема вемурафениба могут возникнуть патологические изменения лабораторных параметров, характеризующих функции печени. Перед началом приема препарата необходимо оценить активность "печеночных" ферментов (трансаминаз и щелочной фосфатазы), а также концентрацию билирубина, а во время приема препарата следует контролировать эти параметры ежемесячно или чаще при возникновении клинических симптомов. При выявлении патологических изменений лабораторных параметров следует уменьшить дозу, прервать или прекратить прием препарата.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции стартовой дозы у пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности не требуется. Недостаточно данных для определения необходимости в коррекции дозы у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности.

Фотосенсибилизация

У пациентов, получавших вемурафениб, были зарегистрированы реакции фотосенсибилизации от легкой до тяжелой степени тяжести. Всем пациентам во время приема вемурафениба следует избегать пребывания на солнце. Пациентам, принимающим препарат, во время пребывания на открытом воздухе следует носить одежду, защищающую

от солнца, и использовать солнцезащитные средства с УФА (ультрафиолетовое излучение диапазона А) — и УФВ (ультрафиолетовое излучение диапазона В) — фильтрами и бальзам для губ (солнцезащитный фактор ≥ 30) для защиты от солнечных ожогов.

При реакциях фотосенсибилизации 2 степени (непереносимость) и выше рекомендуется изменить дозу препарата.

Влияние вемурафениба на другие лекарственные препараты

Вемурафениб может повышать экспозицию лекарственных препаратов, которые преимущественно метаболизируются при участии изофермента CYP1A2, и снижать экспозицию препаратов, которые преимущественно метаболизируются при участии изофермента CYP3A4, в том числе пероральных контрацептивов.

Необходимость коррекции дозы препаратов, метаболизирующихся преимущественно при участии изоферментов CYP1A2 и CYP3A4, следует оценить до начала терапии вемурафенибом в зависимости от терапевтического индекса препарата.

При одновременном применении вемурафениба и варфарина следует соблюдать осторожность и принимать во внимание МНО.

Влияние лекарственных препаратов на вемурафениб

На фармакокинетические параметры вемурафениба могут оказывать влияние препараты, ингибирующие или влияющие на Р-гликопротеин (например, верапамил, кларитромицин, циклоспорин, ритонавир, хинидин, дронедазон, амиодарон, итраконазол, ранолазин).

По возможности следует избегать одновременного применения вемурафениба с мощными индукторами Р-гликопротеина, глюкуронирования, изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, рифабутином, карбамазепином, фенитоином, зверобоем продырявленным). С целью сохранения эффективности вемурафениба следует рассмотреть альтернативные варианты лечения препаратами с меньшим индуцирующим потенциалом.

Контрацепция у женщин и мужчин

Женщины репродуктивного возраста и мужчины должны использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего курса приема вемурафениба и как минимум в течение 6 месяцев после прекращения приема препарата. Вемурафениб может уменьшать эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем рекомендуется использовать альтернативный или дополнительный метод контрацепции.

Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$, в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

ЭВЕРОЛИМУС

Торговые наименования: Афинитор, Сертикан

Эверолимус является избирательным ингибитором серин-треониновой киназы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), специфически воздействующим на комплекс mTORC1 сигнально-преобразующей mTOR-киназы и регуляторного raptor-протеина (regulatory associated protein of mTOR). Комплекс mTORC1 является важнейшим регулятором синтеза белка в дистальной части PI3K/AKT-зависимого каскада, регуляция которого нарушена в большинстве злокачественных опухолей человека. Эверолимус проявляет свою активность за счет высоко аффинного взаимодействия с внутриклеточным рецепторным белком FKBP12. Комплекс FKBP12-эверолимус связывается с mTORC1, ингибируя его способность к передаче сигналов.

Сигнальная функция mTORC1 реализуется через модулирование фосфорилирования дистальных эффекторов, из которых наиболее полно охарактеризованы регуляторы трансляции: киназа рибосомального белка S6 (S6K1) и фактор инициации эукариотных клеток, 4E-связывающий белок (4E-BP1). Нарушение функции S6K1 и 4E-BP1 вследствие ингибирования mTORC1 нарушает трансляцию кодируемых мРНК основных белков, участвующих в регуляции клеточного цикла, гликолиза и адаптации клеток к низкому уровню кислорода (гипоксии). Это подавляет рост опухоли и экспрессию индуцируемых гипоксией факторов (например, транскрипционного фактора HIF-1). Последнее приводит к уменьшению экспрессии факторов, обеспечивающих усиление процессов ангиогенеза в опухоли (например, сосудистого эндотелиального фактора роста – СЭФР). Сигнальная передача через mTORC1 регулируется генами-супрессорами опухолевого роста: генами tuberозного склероза 1 и 2 (TSC1, TSC2). При tuberозном склерозе, генетически обусловленном заболевании, инактивирующие мутации в одном или обоих генах TSC1 и TSC2 ведут к образованию множественных гамартом различных локализаций.

Эверолимус является активным ингибитором роста и пролиферации опухолевых клеток, эндотелиальных клеток, фибробластов и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов.

Лекарственная форма

Диспергируемые таблетки 2 мг: круглые плоские таблетки с фаской, от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Диспергируемые таблетки 3 мг: круглые плоские таблетки с фаской, от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Диспергируемые таблетки 5 мг: круглые плоские таблетки с фаской, от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Состав

1 диспергируемая таблетка содержит:

действующее вещество — эверолимус 2,00 мг, 3,00 мг и 5,00 мг;

вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол 0,04 мг, 0,06 мг и 0,10 мг, лактозы моногидрат 1,96 мг, 2,94 мг и 4,90 мг, гипромеллоза (тип 2910) 18,00 мг, 27,00 мг и 45,00 мг, маннитол 108,00 мг, 162,00 мг и 270,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 62,50 мг, 93,75 мг и 156,25 мг, кросповидон 50,00 мг, 75,00 мг и 125,00 мг, магния стеарат 5,00 мг, 7,50 мг и 12,50 мг, кремния диоксид коллоидный 2,50 мг, 3,75 мг и 6,25 мг.

Способ применения и дозы

Внутри только с пищей или без нее (для минимальной вариабельности) сразу после трансплантации, одновременно с циклоспорином (микроэмульсия); таблетки проглатывают целиком, запивая стаканом воды (или в виде диспергируемых таблеток) по 0,5 мг 2 раза в сутки. Через 4–5 дней проводят коррекцию режима дозирования (на основе базальной концентрации эверолимуса).

При печеночной недостаточности (класс А или В по шкале Чайлд–Пьюга) дозу уменьшают в 2 раза (по сравнению со средней дозой) в случаях, когда имеется сочетание двух из показателей: билирубин более 34 мкмоль/л, альбумин менее 35 г/л, протромбиновое время более 1,3 по МНО (увеличение более 4 с). Дозу титруют, основываясь на терапевтический мониторинг.

Представителям негроидной расы (по ограниченной информации) может потребоваться более высокая доза для достижения такого же эффекта, как у остальных пациентов, получающих препарат в рекомендуемых для взрослых дозах.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4, а также субстратом и умеренно активным ингибитором Р-гликопротеина (Р-ГП-насоса), обеспечивающего выход из клеток многих лекарственных соединений. Поэтому на всасывание и последующее выведение эверолимуса могут влиять вещества, которые взаимодействуют с изоферментом CYP3A4 и/или Р-ГП.

In vitro эверолимус проявляет свойства конкурентного ингибитора изофермента CYP3A4 и смешанного ингибитора изофермента CYP2D6.

Лекарственные средства (ЛС), которые могут повысить концентрацию эверолимуса в крови

Концентрация эверолимуса в крови может повышаться при одновременном применении с ЛС, являющимися ингибиторами изофермента CYP3A4 (снижение метаболизма эверолимуса) или Р-ГП-насоса (снижение эффлюкса эверолимуса из клеток кишечника). Следует избегать одновременного применения эверолимуса с *мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или Р-ГП (включая кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин, нефазодон, ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир и другие ЛС со сходной активностью)*.

Системная биодоступность эверолимуса существенно возростала (увеличение C_{\max} и AUC соответственно в 4,1 и 15,3 раз) у здоровых добровольцев при совместном введении эверолимуса с *кетоконазолом*, являющимся мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и Р-ГП.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эверолимуса с умеренными ингибиторами CYP3A4 (включая *эритромицин, верапамил, циклоспорин, флуконазол, дилтиазем, ампренавир, фосампренавир или апрепитант*) или ингибиторами Р-ГП.

При применении вместе с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 или ингибиторами Р-ГП дозу эверолимуса следует снизить.

Системная биодоступность препарата у здоровых добровольцев возростала при одновременном применении с:

— *эритромицином* (умеренно активный ингибитор изофермента CYP3A4 и Р-ГП; Стах и AUC эверолимуса увеличивались соответственно в 2 и 4,4 раза),

— *верапамилом* (умеренно активный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-ГП; Стах и AUC эверолимуса возрастали соответственно в 2,3 и 3,5 раза),

— *циклоспорином* (субстрат изофермента CYP3A4 и ингибитор P-ГП; Стах и AUC эверолимуса увеличивались соответственно в 1,8 и 2,7 раза).

К другим умеренным ингибиторам изофермента CYP3A4 и P-ГП, которые могут повышать концентрацию эверолимуса в крови, относятся некоторые *противогрибковые средства* (например, *флуконазол*) и некоторые *блокаторы "медленных" кальциевых каналов* (например, *дилтиазем*).

Не было выявлено различий в C_{min} эверолимуса, применяемого в ежедневной дозе 5 или 10 мг, при применении совместно или без субстратов изофермента CYP3A4 и/или P-ГП. Совместное применение со слабыми ингибиторами изофермента CYP3A4 совместно или без ингибиторов P-ГП не оказывало влияние на C_{min} эверолимуса, применяемого в ежедневной дозе 5 или 10 мг.

ЛС, которые могут снизить концентрацию эверолимуса в крови

Концентрация эверолимуса в крови может снижаться при одновременном применении ЛС, являющимися *индукторами изофермента CYP3A4* (повышение метаболизма эверолимуса) или *P-ГП-насоса* (увеличение выхода эверолимуса из клеток кишечника).

Следует избегать одновременного применения эверолимуса с мощными индукторами изофермента CYP3A4 или индукторами P-ГП. При необходимости применения эверолимуса совместно с мощными индукторами изофермента CYP3A4 или индукторами P-ГП (например, *рифампицином* или *рифабутином*) дозу препарата следует увеличить.

У здоровых добровольцев, получавших предшествующую терапию рифампицином (600 мг/сут в течение 8 дней), при последующем применении эверолимуса в однократной дозе наблюдалось почти 3-кратное повышение клиренса последнего и снижение Стах на 58% и AUC — на 63%.

Другие мощные индукторы изофермента CYP3A4 также могут повышать метаболизм эверолимуса и уменьшать концентрации эверолимуса в крови (например, *зверобой продырявленный*; *глюкокортикостероиды* (например, *дексаметазон*, *преднизон*, *преднизолон*), некоторые *противосудорожные средства*: *карбамазепин*, *фенобарбитал*, *фенитоин*; препараты для лечения ВИЧ: *эфавиренз*, *невирапин*).

Влияние эверолимуса на концентрацию в плазме ЛС, применяемых в качестве сопутствующей терапии

У здоровых добровольцев одновременное применение эверолимуса с *аторвастатином* (субстрат изофермента CYP3A4) или *правастатином* (не является субстратом изофермента CYP3A4) клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не отмечалось. При популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено также влияния *симвастатина* (субстрат изофермента CYP3A4) на клиренс эверолимуса.

In vitro эверолимус конкурентно ингибировал метаболизм субстрата изофермента CYP3A4 — *циклоспорина* и являлся смешанным ингибитором субстрата изофермента CYP2D6 — *декстрометорфана*. Средняя стационарная Стах эверолимуса при приеме препарата внутрь в дозе 10 мг в день или 70 мг в неделю более чем в 12–36 раз ниже значений *K*; эверолимуса по ингибирующему действию *in vitro* на изоферменты CYP3A4 и CYP2D6. Поэтому влияние эверолимуса *in vivo* на метаболизм субстратов изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 маловероятно.

Комбинированное применение эверолимуса и *мидазолама* (субстрат CYP3A4) приводит к увеличению C_{max} мидазолама на 25% и возрастанию AUC(0–inf) мидазолама на 30%,

при этом метаболическое отношение AUC (1-гидроксимидазолам/мидазолам) и период полувыведения мидазолама не изменяются. Это свидетельствует о том, что повышенная экспозиция мидазолама является следствием эффектов эверолимуса в желудочно-кишечном тракте, когда оба препарата принимаются в одно и то же время. Поэтому эверолимус может влиять на биодоступность одновременно принимаемых внутрь ЛС, которые являются субстратами изофермента CYP3A4. Маловероятно, что эверолимус изменяет экспозицию других ЛС, являющихся субстратами CYP3A4, вводимых не внутрь, а другими путями, например, внутривенно, подкожно и трансдермально.

Совместное применение эверолимуса и *экземестана* приводит к увеличению C_{\max} и C_{24} соответственно на 45% и 71%. Тем не менее, соответствующие уровни эстрадиола в равновесном состоянии (4 недели) не отличались в двух группах терапии. У пациенток в постменопаузе с гормонозависимым распространенным раком молочной железы с положительными гормональными рецепторами, получавших соответствующую комбинацию, не наблюдалось увеличения частоты развития побочных эффектов. Маловероятно, чтобы увеличение концентрации экземестана оказывало влияние на эффективность и безопасность данного лекарственного средства.

Комбинированное применение эверолимуса и *октреотида* пролонгированного действия приводит к увеличению C_{\min} октреотида, оказывающее незначительное влияние на клинический эффект эверолимуса у пациентов с метастазирующими нейроэндокринными опухолями.

Другие виды взаимодействия, которые могут повлиять на концентрацию эверолимуса

Следует избегать одновременного применения эверолимуса с *грейпфрутом*, *грейпфрутовым соком*, *плодами карамболы* (тропической звезды), *померанцем* (горьким апельсином) и другими продуктами, влияющими на активность цитохрома P450 и P-гр.

Вакцинация

Иммунодепрессанты могут оказывать влияние на ответ при вакцинации; на фоне лечения эверолимусом вакцинация может быть менее эффективной. Следует избегать использования живых вакцин.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

В экспериментальных исследованиях было показано, что эверолимус обладает низким потенциалом острой токсичности. После приема внутрь препарата в дозе 2000 мг/кг однократно не наблюдалось летальных исходов или тяжелой токсичности у мышей и крыс (контроль по диапазону значений). Сообщения о случаях передозировки у человека очень ограничены. Имеется единственный факт случайного приема 1,5 мг эверолимуса ребенком в возрасте 2 лет, при этом нежелательных явлений не наблюдалось. При однократном приеме внутрь в дозах до 25 мг у пациентов после трансплантации отмечалась приемлемая переносимость препарата.

Лечение: симптоматическое.

Особые указания

Лечение эверолимусом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эверолимуса и умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 или ингибиторов P-гр. Следует избегать одновременного применения эверолимуса и мощных индукторов изофермента CYP3A4.

Во время терапии эверолимусом и как минимум в течение 2-х месяцев после следует использовать *надежные методы контрацепции*.

До начала лечения эверолимусом и периодически во время терапии препаратом следует контролировать *функцию почек*, включая измерения концентрации азота мочевины крови, белка в моче или концентрации креатинина в сыворотке крови, проводить клинический анализ крови и определять концентрацию препарата у пациентов с СЭГА. Следует особо тщательно контролировать функцию почек у пациентов с дополнительными факторами риска.

До начала лечения эверолимусом и периодически во время терапии препаратом следует контролировать *концентрацию глюкозы крови*. Следует обеспечить адекватный контроль концентрации глюкозы крови до начала лечения эверолимусом. Следует обеспечить особо тщательный и более частый гликемический контроль у пациентов с дополнительными факторами риска.

До начала лечения эверолимусом и периодически во время терапии препаратом следует контролировать *содержание форменных элементов крови*.

До начала лечения эверолимусом и периодически во время терапии препаратом следует контролировать *концентрацию холестерина и триглицеридов*.

Неинфекционный пневмонит является классспецифичным побочным эффектом производных рапамицина. При применении эверолимуса также отмечались случаи развития неинфекционного пневмонита (включая интерстициальную болезнь легких).

В ряде случаев наблюдались тяжелые формы заболевания (редко со смертельным исходом). Диагноз неинфекционного пневмонита следует предположить у пациентов при развитии таких неспецифических проявлений со стороны органов дыхания, как гипоксия, плевральный выпот, кашель или одышка, а также при исключении с помощью соответствующих диагностических исследований инфекционной, опухолевой и других причин таких проявлений. При проведении дифференциальной диагностики неинфекционного пневмонита следует исключить оппортунистические инфекции, например, пневмоцистную пневмонию. Пациентам следует сообщать лечащему врачу о появлении любых новых или усилении имеющихся респираторных симптомов. Пациенты, имеющие только рентгенологические признаки неинфекционного пневмонита (при отсутствии или при наличии минимальных клинически значимых симптомов), могут продолжать лечение эверолимусом без изменения дозы препарата. Если симптомы пневмонита выражены умеренно, необходимо рассмотреть вопрос о временной приостановке терапии до исчезновения симптомов. Для купирования симптомов возможно применение глюкокортикостероидов. Лечение препаратом может быть возобновлено в дозе на 50% ниже исходной.

При развитии выраженных симптомов (степень 3 или 4) неинфекционного пневмонита терапию эверолимусом следует временно прекратить до уменьшения степени тяжести симптомов до степени 1 и ниже. В клинических исследованиях случаи развития данного осложнения отмечались также и при применении сниженных доз эверолимуса. Для купирования симптомов возможно применение глюкокортикостероидов. В зависимости от конкретных клинических условий после излечения пневмонита терапия препаратом может быть возобновлена в дозе на 50% ниже исходной. При повторном возникновении симптомов степени тяжести 3 следует рассмотреть прекращение терапии препаратом. При степени тяжести симптомов 4 терапию эверолимусом следует прекратить.

У пациентов, получающих с целью лечения неинфекционного пневмонита глюкокортикостероидные препараты, следует рассмотреть возможность проведения профилактики развития пневмоцистной пневмонии.

Эверолимус обладает иммуносупрессивными свойствами и может способствовать развитию у пациентов *бактериальных, грибковых, вирусных или протозойных инфекций*, в особенности вызываемых условно патогенными микроорганизмами. У пациентов, принимавших эверолимус, были описаны местные и системные инфекции, включая пневмонию, другие бактериальные инфекции, грибковые инфекции, такие как аспергиллез или кандидоз, пневмоцистную пневмонию и вирусные инфекции, включая обострение вирусного гепатита В. Некоторые из этих инфекций были тяжелыми (с развитием сепсиса, дыхательной или печеночной недостаточности) и иногда приводили к летальному исходу. Пациенты должны быть проинформированы о повышенном риске развития инфекций при применении эверолимуса быть внимательными к симптомам и признакам инфекций и при их появлении своевременно обращаться к врачу. Пациентам с инфекционными заболеваниями перед применением эверолимуса следует провести надлежащее лечение.

В случае развития инвазивной системной грибковой инфекции терапию эверолимусом следует отменить и начать соответствующую противогрибковую терапию.

У пациентов, получавших лечение эверолимусом, наблюдались *изъязвления слизистой оболочки ротовой полости, стоматит и воспаление слизистой оболочки полости рта*. В таких случаях рекомендуют местную терапию, однако следует избегать средств для полоскания полости рта, содержащих спирт, перекись водорода, йод и тимьян, поскольку их применение может ухудшить состояние. Противогрибковые средства следует использовать только в случае подтверждения грибковой инфекции.

У пациентов, получающих терапию эверолимусом, описаны случаи развития *пневноцистной пневмонии*, некоторые с летальным исходом. Развитие пневноцистной пневмонии может быть связано с одновременным применением глюкокортикостероидов или других иммунодепрессивных препаратов. В случае одновременного лечения глюкокортикостероидами или другими препаратами, угнетающими иммунную систему, следует рассмотреть возможность проведения профилактики развития пневноцистной пневмонии. Реакции гиперчувствительности при применении эверолимуса включали (но не ограничивались) анафилактический шок, одышка, покраснение кожных покровов, боль в грудной клетке или ангионевротический отек (например, отек дыхательных путей или языка с/без нарушения функции дыхания). Пациенты, получающие одновременное лечение ингибиторами АПФ могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка с/без нарушения функции дыхания).

В случае применения эверолимуса у пациентов младше 18 лет следует провести все рекомендованные местным календарем прививок *противовирусные вакцинации*.

Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше + 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

ВИСМОДЕГИБ

Торговое наименование: Эриведж

Висмодегиб — это низкомолекулярный пероральный ингибитор сигнального пути Hedgehog. Активация сигнального пути Hedgehog через белок SMO (Smoothened transmembrane protein, трансмембранный белок Smoothened) приводит к активации и внутриядерной локализации факторов транскрипции GLI (glioma-associated oncogene, онкоген, ассоциированный с глиомой) и индукции генов-мишеней сигнального пути Hedgehog. Многие из этих генов вовлечены в пролиферацию, выживание и дифференцировку клеток. Висмодегиб связывается с трансмембранным белком SMO и препятствует передаче сигнала по пути Hedgehog.

Лекарственная форма

Твердые желатиновые капсулы, крышечка — серого цвета, непрозрачная, корпус светло-розового цвета, непрозрачный.

Содержимое капсул — мелкий порошок белого или почти белого цвета.

Состав

1 капсула содержит:

активное вещество: висмодегиб — 150 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 87,3 мг, лактозы моногидрат — 71,5 мг, натрия лаурилсульфат — 7,0 мг, повидон K29/32 — 10,5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия — 17,5 мг, тальк — 3,5 мг, магния стеарат — 1,7 мг;

оболочка капсулы: 71–81 мг (корпус — краситель железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171), желатин; крышечка — краситель железа оксид черный (E172), титана диоксид (E171), желатин);

чернила для нанесения надписи на капсуле: шеллак, краситель железа — оксид черный (E172).

Способ применения и дозы

Висмодегиб должен назначаться и применяться только под наблюдением специалиста, обладающего достаточным опытом и знаниями в области лечения данной нозологии.

Стандартный режим дозирования

Внутрь по 150 мг, один раз в сутки, вне зависимости от приема пищи.

Капсулу следует проглотить целиком, запивая водой.

Максимальная суточная доза: 150 мг.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Влияние сопутствующих лекарственных препаратов на висмодегиб

Препараты, которые изменяют кислотность (pH) в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (например, *ингибиторы протонного насоса, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или антациды*), могут изменять растворимость висмодегиба и снижать его биодоступность. Однако специальные клинические исследования для изучения эффекта препаратов, изменяющих pH в желудке, на системную экспозицию висмодегиба не проводились. Маловероятно, что увеличение дозы висмодегиба при одновременном приеме с такими препаратами компенсирует снижение его экспозиции. При одновременном

применении висмодегиба с ингибиторами протонного насоса, блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или антацидами системная экспозиция висмодегиба может снижаться; влияние на эффективность висмодегиба неизвестно. Подобный эффект может также наблюдаться у пациентов с ахлогидрией.

Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что висмодегиб является субстратом эффлюксного переносчика Р-гликопротеина (Р-gp) и изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Системная экспозиция и частота нежелательных явлений висмодегиба могут увеличиваться при его одновременном применении с препаратами, способными ингибировать Р-gp (например, *кларитромицин, эритромицин, азитромицин, верапамил, циклоспорин*), изоферменты CYP2C9 (*амиодарон, флуконазол*) и CYP3A4 (*боцепревир, кониваптан, индинавир, интраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, вориконазол*). Экспозиция висмодегиба может уменьшаться при его одновременном применении с индукторами CYP3A4 (*рифампицин, карбамазепин, фенитоин, препараты, содержащие зверобой продырявленный*); влияние на эффективность висмодегиба неизвестно.

Влияние висмодегиба на сопутствующие лекарственные препараты

Системная экспозиция *росиглитазона* (субстрат изофермента CYP2C8) или пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол, норэтистерон) не изменяется при применении совместно с висмодегибом у онкологических пациентов.

Согласно исследованиям *in vitro* висмодегиб потенциально способен ингибировать BCRP (breast cancer resistance protein, белок устойчивости рака молочной железы).

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

При использовании препарата висмодегиб в дозе, в 3,6 раза превышающей рекомендованную суточную дозу (150 мг), не наблюдалось повышения концентрации препарата в плазме или усиления токсичности.

Особые указания

Гибель эмбриона или плода или тяжелые врожденные пороки

Висмодегиб при приеме беременными женщинами может вызывать гибель эмбриона или плода, а также тяжелые врожденные пороки развития.

Прием висмодегиба противопоказан во время беременности!

Согласно разработанной компанией Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. «Программе по предотвращению беременности при терапии висмодегибом» женщина, обладающая репродуктивным потенциалом, определяется как половозрелая женщина:

- < 50 лет;
- при наличии менструаций в предыдущие 12 последовательных месяцев;
- при отсутствии гистерэктомии или двусторонней овариэктомии или при отсутствии медицински подтвержденного стойкого синдрома преждевременного истощения яичников;
- при отсутствии ХУ генотипа, синдрома Тернера или агенезии матки;
- при отсутствии менструаций вследствие проведения противоопухолевой терапии.

Рекомендации

Для женщин, обладающих репродуктивным потенциалом

Висмодегиб противопоказан пациенткам, которые не способны выполнять рекомендации программы по предотвращению беременности при терапии висмодегибом.

Женщина, обладающая репродуктивным потенциалом:

- должна понимать, что существует риск тератогенного воздействия висмодегиба на еще не родившегося ребенка;

- не должна принимать висмодегиб, если она беременна или планирует беременность;
- должна иметь отрицательный результат достоверного теста на беременность, проведенного под руководством медицинского специалиста в пределах 7 дней до начала терапии висмодегибом и ежемесячно в течение терапии; должна избегать беременности во время терапии висмодегибом и в течение 24 месяцев после приема последней дозы;
- должна быть способна следовать рекомендациям по использованию эффективных методов контрацепции;
- должна использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции во время терапии висмодегибом при сохранении половой жизни;
- должна сообщить врачу, если нижеперечисленное произойдет в период терапии или в течение 24 месяцев после приема последней дозы висмодегиба, если наступила беременность или если есть подозрение на наступление беременности; если отсутствует ожидаемая менструация; если имел место половой контакт без применения контрацепции, что может привести к беременности; если пациентка нуждается в изменении контрацепции; должна отказаться от грудного вскармливания во время терапии висмодегибом и в течение 24 месяцев после приема последней дозы.

Для мужчин

Висмодегиб проникает в семенную жидкость.

Для предотвращения потенциального воздействия висмодегиба на плод пациент мужского пола:

- должен понимать, что существует риск тератогенного воздействия висмодегиба на еще не родившегося ребенка при незащищенном половом контакте с беременной женщиной;
- должен всегда использовать рекомендуемые методы контрацепции;
- должен сообщить врачу в случае наступления беременности у его партнерши во время его терапии висмодегибом или в течение 2 месяцев после приема последней дозы.

Для медицинских специалистов

Специалист должен обучить пациентов, чтобы они понимали все вышеперечисленные положения Программы по предотвращению беременности при терапии висмодегибом.

Контрацепция

Женщины репродуктивного возраста в период лечения и в течение 24 месяцев после завершения лечения висмодегибом, а также в случае отсутствия менструаций или их нерегулярности, должны использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции (один высокоэффективный метод контрацепции + барьерный метод).

Мужчины должны всегда использовать презерватив (по возможности со спермицидным средством), даже после вазэктомии, при половом контакте во время терапии висмодегибом и в течение 2 месяцев после приема последней дозы.

Тест на беременность

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, в пределах 7 дней до начала терапии и ежемесячно во время проведения терапии должны проводить тест на беременность. Тест на беременность должен обладать чувствительностью как минимум 50 мМЕ/мл и проводиться под руководством медицинского специалиста. При возникновении аменореи во время приема висмодегиба пациентки должны продолжать проводить тест на беременность.

Ограничения в назначении и отпуске препарата женщинам, обладающим репродуктивным потенциалом

Первичное назначение и отпуск висмодегиба должны проходить в течение 7 дней после отрицательного результата на беременность. Рецепт на висмодегиба может быть

выписан только на 28 дней лечения, продолжение терапии требует нового назначения препарата врачом.

Влияние на постнатальное развитие

Доклинические данные свидетельствуют о наличии потенциального риска задержки роста и деформации зубов у новорожденных и детей.

Донорство крови

Пациентам не следует сдавать кровь или ее компоненты в период лечения и в течение 24 месяцев после последнего приема висмодегиба.

Донорство спермы

Донорство спермы запрещено в период лечения и в течение 2 месяцев после последнего приема висмодегиба.

Влияние на электрокардиографические параметры

Висмодегиб в терапевтической дозе не влияет на скорректированный интервал QT (QTc).

Вспомогательные вещества

Поскольку в капсулах висмодегиба содержится вспомогательное вещество лактоза, пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, следует принимать препарат с осторожностью.

Препарат содержит менее чем 1 ммоль (23 мг) натрия в расчете на одну дозу, то есть может быть отнесен к препаратам, не содержащим натрий.

Инструкция по утилизации неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности

Утилизация неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с местными требованиями.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше +30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

5 | ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАСОМ

БОРТЕЗОМИБ

Торговые наименования: Велкейд, Бортезомиб, Бортезомиб, Бортенат, Бортеро, Миланфор, Борамилан, Бортезол, Бартизар, Верозомиб, Милатиб, Майборте

Высокоселективный обратимый ингибитор активности протеасомы 26S, представляет собой модифицированную борную кислоту.

Протеасома 26S присутствует в ядре и цитозоле всех эукариотических клеток и является ключевым компонентом, катализирующим расщепление основных белков, участвующих в управлении жизненным циклом клеток. Бортезомиб ингибирует химотрипсин-подобное действие протеасомы, вызывает торможение протеолиза и приводит к апоптозу.

Миеломные клетки почти в 1000 раз более восприимчивы к апоптозу, вызванному бортезомибом, чем нормальные клетки плазмы.

Основным фактором, объясняющим способность ингибитора протеасомы бортезомиба уничтожать клетки миеломы, является его способность блокировать активацию NF-κB. В нормальных клетках NF-κB (который существует как димер p50-p65) связан с ингибирующим белком IκB, который удерживает его в неактивной форме в цитозоле. Некоторые опухоли содержат активированные формы NF-κB, и протеасома играет важную роль в этом активировании, так как она катализирует протеолитическую генерацию подгруппы NF-κB p50 из неактивного предшественника p150 и разрушение ингибирующего белка IκB. Активированный NF-κB, проникая в ядро, помогает клетке выжить и пролиферировать. Ингибируя протеасому и, следовательно, тормозя активацию NF-κB, бортезомиб способствует уменьшению количества антиапоптозных факторов, воспалительных молекул, молекул клеточной адгезии (которые позволяют соединительным клеткам прикрепляться к клеткам костного мозга) и цитокинов (которые стимулируют рост клеток миеломы).

Бортезомиб вызывает замедление роста человеческих опухолей на многих экспериментальных моделях, включая множественную миелому.

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения, белого или почти белого цвета.

Состав

1 флакон для одноразового применения содержит:

активное вещество: бортезомиб — 3,5 мг;

вспомогательные вещества: маннитол — 35,0 мг, азот — q. s.

Описание

Пористая масса белого или почти белого цвета.

Способ применения и дозы

Бортезомиб показан только для внутривенного и подкожного введения.

При интратекальном введении бортезомиба были зарегистрированы случаи смерти.

Рекомендуемая начальная доза составляет 1,3 мг/м² 2 раза в неделю в течение 2-х недель (дни 1, 4, 8 и 11), с последующим 10-дневным перерывом (дни 12–21).

Цикл лечения составляет 21 день. Между введением последовательных доз должно пройти не менее 72 ч. Количество циклов лечения зависит от клинического ответа и степени тяжести симптомов токсичности.

Приготовление и введение раствора

При приготовлении раствора и обращении с препаратом следует проявлять осторожность. Следует соблюдать соответствующие меры асептики. Рекомендуется пользоваться перчатками и другой защитной одеждой для предотвращения контакта с кожей. **Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением 0,9% раствора натрия хлорида.** Приготовленный раствор бортезомиба должен быть прозрачным и бесцветным. При обнаружении механических включений или изменения цвета приготовленный раствор использовать нельзя.

Концентрация раствора должна рассчитываться очень тщательно в связи с различием концентраций раствора для внутривенного введения и раствора для подкожного введения.

Приготовление и введение раствора для внутривенного введения

Содержимое одного флакона растворяют в 3,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для внутривенного введения составляет 1 мг/мл.

Приготовление и введение раствора для подкожного введения

Содержимое одного флакона растворяют в 1,4 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Концентрация приготовленного раствора для подкожного введения составляет 2,5 мг/мл.

В случае возникновения местных реакций в области подкожного введения бортезомиба можно использовать менее концентрированный раствор для подкожного введения (1 мг/мл вместо 2,5 мг/мл; для этого содержимое флакона растворяют в 3,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида) или перейти на внутривенное введение препарата.

Длительность инфузии

Бортезомиб вводится внутривенно струйно в течение 3–5 секунд через периферический или центральный венозный катетер, который затем промывают 0,9% раствором натрия хлорида. Также бортезомиб может вводиться подкожно в область бедра (правое или левое) или в область живота (справа или слева). Необходимо постоянно менять место введения препарата. Каждая последующая инъекция должна производиться в зону, находящуюся на расстоянии как минимум 2,5 см от места предыдущей инъекции. Нельзя вводить препарат в чувствительные области, в область покраснения или синяки, а также в области, где введение иглы затруднено.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* бортезомиб проявляет свойства слабого ингибитора изоферментов цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

Исходя из незначительного вклада CYP2D6 в метаболизм бортезомиба (7%), у людей с низкой активностью этого фермента изменения общего распределения препарата не ожидается.

Исследование влияния лекарственного взаимодействия с *сильным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом* на фармакокинетику бортезомиба показало увеличение средних значений AUC (площади под кривой "концентрация-время") бортезомиба в среднем на 35%. Поэтому следует проводить тщательное наблюдение за больными, получающими одновременно бортезомиб и сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 (*кетоконазол, ритонавир*).

В исследовании влияния лекарственного взаимодействия с *сильным ингибитором изофермента CYP2C19 омепразолом* на фармакокинетику бортезомиба не выявлено существенного изменения фармакокинетики бортезомиба.

Исследование влияния лекарственного взаимодействия с *рифампицином* — сильным индуктором изофермента CYP3A4 — на фармакокинетику бортезомиба показало снижение средних значений AUC (площади под кривой "концентрация-время") бортезомиба в среднем на 45%. Поэтому не рекомендуется применять бортезомиб с сильными индукторами CYP3A4, так как эффективность терапии может быть снижена. К индукторам CYP3A4 относятся *рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и зверобой продырявленный*. В том же исследовании оценивали эффект *дексаметазона* — более слабого индуктора CYP3A4. Исходя из результатов исследования не выявлено существенного изменения фармакокинетики бортезомиба.

Исследование влияния лекарственного взаимодействия с комбинацией *мелфалан-преднизон* показало увеличение средних значений AUC бортезомиба на 17%. Это изменение считается клинически не значимым.

У больных сахарным диабетом, получавших *пероральные гипогликемические препараты* одновременно с бортезомибом, зарегистрированы случаи гипогликемии и гипергликемии.

При применении бортезомиба в сочетании с *нейротоксичными препаратами*, которые могут ассоциироваться с периферической нейропатией (такие как *амиодарон, противовирусные средства, изониазид, нитрофурантоин или статины*) и препаратами, снижающими артериальное давление, следует соблюдать осторожность.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Введение бортезомиба в дозе, превышающей рекомендуемую дозу более чем в 2 раза, сопровождалось острым снижением артериального давления и тромбоцитопенией со смертельным исходом.

Специфический антидот к бортезомибу неизвестен. При передозировке следует контролировать показатели витальных функций больного и проводить соответствующую терапию для поддержания артериального давления (инфузионная терапия, сосудосуживающие и/или инотропные препараты) и температуры тела.

Особые указания

Лечение бортезомибом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой химиотерапии.

При неумышленном введении бортезомиба интратекально зафиксированы случаи смерти. Лекарственный препарат бортезомиб показан только для внутривенного и подкожного введения. Не вводить интратекально.

До начала и во время каждого цикла терапии необходимо выполнять клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и содержания тромбоцитов.

Тромбоцитопения/нейтропения

Терапия бортезомибом может приводить к тромбоцитопении и нейтропении. Наименьшее число тромбоцитов обычно наблюдается на 11 день цикла и восстанавливается к началу следующего цикла. Цикловая периодичность уменьшения и увеличения количества тромбоцитов наблюдалась в ходе клинических исследований у пациентов с множественной миеломой или мантийноклеточной лимфомой. Отсутствуют данные, подтверждающие нарастающую тромбоцитопению или нейтропению при любом из режимов дозирования. При снижении количества тромбоцитов $< 25 \times 10^9/\text{л}$ терапию бортезомибом

следует приостановить. При восстановлении количества тромбоцитов лечение следует продолжить в уменьшенных дозах при тщательном сопоставлении возможной пользы и риска лечения. Для лечения гематологической токсичности можно применять колоние-стимулирующие факторы, переливание тромбоцитарной и эритроцитарной массы.

При одновременном применении с мелфаланом и преднизолоном, когда количество тромбоцитов $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$, терапию препаратом следует приостановить.

Желудочно-кишечные нарушения

С целью предотвращения тошноты и рвоты рекомендуется применение противорвотных препаратов. При возникновении диареи назначают противодиарейные лекарственные средства. Для предотвращения или лечения обезвоживания больным необходимо проводить регидратационную терапию и поддерживать водно-электролитный баланс. Сообщалось о случаях развития кишечной непроходимости (нечасто).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Сообщалось об очень редких случаях развития у пациентов, принимающих бортезомиб, вирусной инфекции Джона Каннингема неизвестной этиологии, приводившей к прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и к смерти. Пациенты с диагнозом ПМЛ получали иммуносупрессивную терапию до или одновременно с применением бортезомиба. В большинстве случаев ПМЛ была диагностирована в течение 12 месяцев с момента введения первой дозы бортезомиба. Пациентов необходимо наблюдать на регулярной основе на предмет возникновения или ухудшения неврологических симптомов, или признаков, которые могут свидетельствовать о ПМЛ. При подозрении на ПМЛ пациента необходимо направить к специалисту в области ПМЛ и предпринять соответствующие диагностические меры. Следует прекратить применение бортезомиба в случае диагностирования ПМЛ.

Периферическая нейропатия

При возникновении нейропатии проводят поддерживающую терапию. Обычно частота развития периферической нейропатии достигает максимума на 5 цикле лечения бортезомибом. При появлении новых или усилении имеющихся симптомов периферической нейропатии может потребоваться снижение дозы и изменение режима введения бортезомиба. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением в связи с возможностью возникновения симптомов нейропатии (ощущение жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезия, ощущение дискомфорта, невропатическая боль или слабость). Частота возникновения нейропатии при подкожном введении бортезомиба ниже, чем таковая при внутривенном введении.

Отмечались случаи возникновения вегетативной нейропатии тяжелой степени, приводящие к прекращению или приостановлению терапии.

Ранний и регулярный мониторинг на наличие симптомов нейропатии с неврологической оценкой должен проводиться у пациентов, принимающих бортезомиб в комбинации с препаратами, способными вызывать нейропатию (например, талидомид). При этом следует рассмотреть возможность соответствующего снижения дозы или прекращения лечения.

Судороги

У больных с отсутствием судорог или эпилепсии в анамнезе описаны нечастые случаи развития судорог. При лечении больных, имеющих какие-либо факторы риска развития судорог, требуется особая осторожность.

Ортостатическая гипотензия

Терапия бортезомибом часто сопровождается ортостатической гипотензией. В большинстве случаев она бывает слабой или средней тяжести и может наблюдаться в ходе всего лечения. Редко отмечалась кратковременные потери сознания. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, имеющих в анамнезе обмороки, диабетическую нейропатию, получающих гипотензивные препараты, а также у пациентов с обезвоживанием на фоне диареи или рвоты. Пациентов следует проинструктировать о необходимости обращения к врачу в случае головокружения, чувства "легкости в голове" или обморока. При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение глюкокортикоидов и/или симпатомиметиков; при необходимости следует снизить дозу гипотензивных препаратов.

Сердечная недостаточность

При применении бортезомиба описано развитие или усиление имеющейся хронической сердечной недостаточности. К развитию признаков и симптомов сердечной недостаточности может предрасполагать задержка жидкости. Необходимо тщательно наблюдать за больными с факторами риска или с заболеваниями сердца в анамнезе.

Печеночная недостаточность

Описаны случаи возникновения острой печеночной недостаточности у пациентов, которые на фоне терапии бортезомибом одновременно принимали в качестве сопутствующего лечения другие препараты. Такие признаки нарушения функции печени, как увеличение активности печеночных ферментов, гипербилирубинемия или гепатит, обычно проходили при отмене бортезомиба. Данные о состоянии этих пациентов после возобновления ими терапии бортезомибом ограничены.

Пациентам с симптомами нарушения функции печени, следует назначать бортезомиб в более низких начальных дозах, и проводить мониторинг на предмет возникновения токсичности, так как бортезомиб метаболизируется печеночными ферментами и его концентрация может увеличиться при нарушении функции печени средней/тяжелой степени.

Синдром задней обратимой энцефалопатии

У пациентов, принимающих бортезомиб, отмечался синдром задней обратимой энцефалопатии – редкое, обратимое неврологическое нарушение, которое может сопровождаться судорогами, повышением артериального давления, головной болью, летаргией, спутанностью сознания, слепотой и другими визуальными и неврологическими нарушениями. Для подтверждения диагноза проводится магнитно-резонансная томография головного мозга. При развитии синдрома задней обратимой энцефалопатии следует прекратить прием бортезомиба. Безопасность возобновления терапии бортезомибом после ранее выявленного синдрома задней обратимой энцефалопатии неизвестна.

Реактивация вируса Herpes zoster

Лечащим врачам следует рассмотреть возможность проведения противовирусной профилактики у пациентов, получающих терапию препаратом бортезомиб. У пациентов, получающих терапию препаратом бортезомиб, мелфаланом и преднизоном, частота реактивации вируса Herpes zoster была большей по сравнению с пациентами, получающими терапию мелфаланом и преднизоном (14% и 4%, соответственно). Проведение противовирусной профилактики достоверно снижает частоту реактивации вируса Herpes zoster.

Нарушения функции легких

В редких случаях при применении бортезомиба наблюдались острые диффузные инфильтративные легочные заболевания неизвестной этиологии, такие как пневмонит,

интерстициальная пневмония, легочная инфильтрация и синдром острой дыхательной недостаточности. Некоторые из этих состояний приводили к летальному исходу. В случае появления симптомов дыхательной недостаточности или ухудшения уже имеющихся симптомов необходимо сразу же провести диагностику и назначить соответствующее лечение.

В клинических исследованиях, 2 пациента (из 2-х), получавшие высокие дозы цитарабина (2 г/м² в день) путем непрерывной инфузии в течение 24 часов с даунорубицином и бортезомибом для лечения рецидивирующей острой миелоидной лейкемии, умерли от острого респираторного дистресс-синдрома в начале курса терапии, и исследование было закончено. Таким образом, данная схема лечения с одновременным введением высоких доз цитарабина (2 г/м² в день) путем непрерывной инфузии в течение 24 часов, не рекомендуется.

Синдром лизиса опухоли

В связи с возможным развитием гиперурикемии, связанной с синдромом лизиса опухоли, пациентам во время терапии рекомендуется определять уровень мочевой кислоты и креатинина в сыворотке крови. Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное питье, при необходимости – аллопуринол и ощелачивание мочи.

Одновременное применение с пероральными гипогликемическими препаратами

При применении бортезомиба у пациентов, одновременно принимающих пероральные гипогликемические препараты, следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови и при необходимости корректировать дозу гипогликемических препаратов.

Контрацепция

В период лечения препаратом Бортезомиб любого из половых партнеров рекомендуется использовать надежные методы контрацепции.

Реакции иммунокомплексного типа

Реакции иммунокомплексного типа, такие как сывороточная болезнь, полиартрит с сыпью, пролиферативный гломерулонефрит были зарегистрированы нечасто. Следует прекратить применение бортезомиба при возникновении серьезных реакций.

Меры предосторожности при применении

При работе с бортезомибом следует соблюдать общепринятые правила обращения с цитотоксическими препаратами.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше +30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|---|--|--|
| Бортезомиб | Стерильный 0,9% раствор натрия хлорида | После растворения хранить при температуре не выше +25 °С в оригинальном флаконе не более 8 ч |
| Расходные материалы для разведения и введения | | |
| Мини-Спайк Хемо V | | Омнификс, 5 мл |



КАРФИЛЗОМИБ

Торговое наименование: Кипролис

Карфилзомиб представляет собой тетрапептидэпоксикетонный ингибитор протеасомы, селективно и необратимо связывающийся с N-терминальным треонином активных центров основной протеолитической субъединицы 20S, входящей в состав протеасомы 26S и не оказывает, либо оказывает незначительное влияние на протеасомы других классов. Карфилзомиб показал антипролиферативный и проапоптотический эффекты в доклинических моделях солидных опухолей и гемобластоза. В экспериментальных моделях карфилзомиб ингибировал активность протеасомы в крови и тканях и замедлял опухолевый рост в моделях множественной миеломы, гемобластозов и солидных опухолей. В экспериментах *in vitro* было показано, что карфилзомиб характеризуется минимальной нейротоксичностью и минимальной реактивностью в отношении непротеасомных протеаз.

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора или порошок от белого до желтоватого цвета, свободный от видимых включений.

Восстановленный раствор: прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, свободный от видимых включений.

Состав

Каждый флакон содержит:

активное вещество: 60 мг карфилзомиба;

вспомогательные вещества: сульфобутиловый эфир бетадекса натрия (сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина) — 3090 мг, лимонная кислота — 59,4 мг, натрия гидроксид (для регулирования pH).

Описание

Лиофилизат для приготовления раствора или порошок от белого до желтоватого цвета, свободный от видимых включений.

Восстановленный раствор: прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, свободный от видимых включений.

Способ приготовления раствора и особенности введения препарата

Рассчитывают дозу карфилзомиба, используя в качестве базовой линии площадь поверхности тела пациента. Пациенты с площадью поверхности тела более $2,2 \text{ м}^2$, должны получать дозу для площади поверхности тела равной $2,2 \text{ м}^2$.

Восстановление и подготовка к внутривенному введению

Восстановленный раствор содержит карфилзомиб в концентрации 2 мг/мл. Прочитайте полностью инструкцию по приготовлению раствора перед восстановлением.

Флаконы с карфилзомибом не содержат антимикробных консервантов и предназначены только для однократного применения. Необходимо соблюдать надлежащую асептическую технику.

1. Извлеките флакон из холодильника непосредственно перед применением.

2. Рассчитайте дозу (в мг/м²) и количество флаконов карфилзомиба, необходимые пациенту, в зависимости от исходной площади поверхности тела (ППТ). Пациенты с ППТ

более 2,2 м должны получить дозу на основании ППТ 2,2 м. Коррекция дозы не требуется при изменении массы тела на $\leq 20\%$.

3. Асептически восстановите каждый флакон путем медленного введения 29 мл стерильной воды для инъекций через пробку, направляя струю воды для инъекций по внутренней стенке для минимизации пенообразования.

4. Содержимое флакона аккуратно медленно перемешайте вращением и/или переворачиванием в течение примерно 1 минуты или до полного растворения. **Не встряхивать!** В случае пенообразования необходимо дать раствору отстояться до тех пор, пока пена не исчезнет (примерно 5 минут) и раствор не станет прозрачным.

5. Визуально осмотрите раствор на наличие посторонних частиц и изменение цвета перед введением. Восстановленный раствор должен быть прозрачным, бесцветным и не должен вводиться при любых изменениях цвета или наличии посторонних частиц.

6. Весь неиспользованный остаток препарата во флаконе необходимо утилизировать.

7. Опционально, карфилзомиб может быть введен во в/в пакет.

8. При введении во в/в пакет отбирают рассчитанную дозу препарата из флакона и растворяют в в/в пакете объемом 50 мл, содержащем 5% раствор декстрозы для инъекций (D5W).

Особые указания по хранению восстановленного препарата

С микробиологической точки зрения восстановленный препарат следует вводить немедленно.

Несовместимость

Восстановленный раствор для инфузий карфилзомиба перед использованием не должен разводиться 0,9% раствором натрия хлорида для внутривенного введения.

Гидратация и мониторинг водного баланса и электролитов

Перед началом применения в цикле 1 необходима адекватная гидратация, особенно у пациентов с высоким риском развития синдрома лизиса опухоли или нефротоксичности. Рекомендуемый режим гидратации включает как пероральные (30 мл/кг в сутки в течение 48 часов до 1-го дня цикла 1), так и внутривенные (250–500 мл раствора для внутривенного введения перед введением каждой дозы в течение цикла 1) введения жидкостей. Внутривенное введение дополнительных 250–500 мл жидкости, при необходимости, производится после введения карфилзомиба. При необходимости, пероральную и/или внутривенную гидратацию продолжают при последующих циклах. Необходим регулярный мониторинг концентрации калия в сыворотке крови при применении препарата.

Все пациенты должны наблюдаться на наличие признаков гиперволемии, и потребность в инфузионной терапии должна корректироваться в зависимости от индивидуальных потребностей пациентов, особенно у тех, кто составляет группу высокого риска возникновения сердечной недостаточности.

Премедикация дексаметазоном при монотерапии карфилзомибом

При применении карфилзомиба в качестве монотерапии, производится премедикация дексаметазоном — 4 мг перорально или внутривенно, минимум за 30 минут, но не более чем за 4 часа перед введением любой дозы препарата в течение цикла 1, с целью снижения частоты и степени тяжести инфузионных реакций. При развитии симптомов НР или их повторном появлении во время последующих циклов, производится возобновление премедикации дексаметазоном.

Способ применения и дозы, длительность инфузии

Карфилзомиб не должен вводиться болюсно!

Вводится внутривенно, по 20 мг/м² продолжительностью 10 минут в течение 2-х дней, затем один раз в неделю в течение 3-х недель, после чего делается перерыв на 12 суток.

Максимальная суточная доза: 20 мг/м².

Инфузионную системы для внутривенного введения необходимо промыть 5% раствором декстрозы, непосредственно до и после введения карфилзомиба.

Не смешивать карфилзомиб и не вводить совместно с другими лекарственными препаратами.

Монотерапия карфилзомибом

В качестве монотерапии карфилзомиб вводится внутривенно, путем десятиминутной инфузии на протяжении двух последовательных дней, каждую неделю в течение 3-х недель, с последующим перерывом в 12 дней. Каждый период продолжительностью 28 дней расценивается как один цикл терапии.

Рекомендуемая начальная доза карфилзомиба составляет 20 мг/м² в 1 и 2 дни цикла 1. При переносимости данной дозы, доза должна быть повышена до целевой — 27 мг/м² на 8 день цикла 1. Начиная с цикла 13, дозы карфилзомиба в день 8 и день 9 пропускаются. Лечение может продолжаться до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Карфилзомиб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном

В составе комбинированного режима, карфилзомиб вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10 минут на протяжении двух последовательных дней, каждую неделю в течение 3 недель, с последующим перерывом в 12 дней. Каждый период продолжительностью 28 дней расценивается как один цикл терапии. Рекомендуемая стартовая доза карфилзомиба составляет 20 мг/м² в 1 и 2 дни цикла 1. При переносимости данной дозы, доза должна быть повышена до целевой — 27 мг/м² на 8 день цикла 1. Начиная с цикла 13, дозы карфилзомиба в день 8 и день 9 пропускаются. Применение карфилзомиба прекращается после цикла 18. Леналидомид принимается перорально в дозе 25 мг в дни с 1 по 21, и дексаметазон принимается перорально или вводится в/в в дозе 40 мг в дни 1, 8, 15 и 22 каждого 28-дневного цикла.

Лечение может продолжаться до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Снижение начальной дозы леналидомида должно рассматриваться в соответствии с рекомендациями, указанными в инструкции по медицинскому применению, например, при наличии исходной почечной недостаточности. Дексаметазон должен вводиться за 30 минут–4 часа до введения карфилзомиба.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Карфилзомиб преимущественно метаболизируется пептидазой и эпоксидгидролазой, и как следствие, не ожидается влияния при одновременном введении ингибиторов и индукторов цитохрома P450 на фармакокинетический профиль карфилзомиба. Не ожидается, что карфилзомиб оказывает влияние на экспозицию других препаратов.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

При ошибочном введении карфилзомиба в дозе 200 мг сообщалось об остром развитии озноба, понижении артериального давления, почечной недостаточности, тромбоцитопении и лимфопении.

Специфический антидот для карфилзомиба в случае передозировки неизвестен. В случае передозировки необходимы стандартные мероприятия и контроль, особенно на предмет развития нежелательных лекарственных реакций.

Особые указания

Кардиотоксичность

При введении препарата отмечались случаи первичного развития или усугубления сердечной недостаточности (в частности, хронической сердечной недостаточности, отека легких, снижения фракции выброса левого желудочка), облитерирующей кардиомиопатии, ишемии миокарда и инфаркта миокарда, включая случаи с летальным исходом. Летальные исходы вследствие остановки сердца возникали в течение суток после введения препарата, и сообщалось о летальных случаях сердечной недостаточности и инфаркта миокарда.

Хотя перед началом дозирования в цикле 1 необходима адекватная гидратация, также необходим мониторинг всех пациентов на предмет гиперволемии, особенно пациентов с риском развития сердечной недостаточности. При необходимости, у пациентов с сердечной недостаточностью или составляющих группу высокого риска данной патологии, может потребоваться коррекция общего объема инфузионной терапии.

При развитии нежелательных явлений со стороны сердца 3 или 4 степени, необходимо отменить препарат до разрешения явлений и рассмотреть вопрос о возобновлении применения карфилзомиба в дозе, сниженной на 1 уровень на основании оценки соотношения польза/риск.

Риск сердечной недостаточности возрастает у пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA, аритмией, нестабильной стенокардией, недавно перенесшие инфаркт миокарда и имевшие неконтролируемые лекарственной терапией нарушения проводимости, не включались в клинические исследования. Эти пациенты могут быть подвержены более высокому риску развития осложнений со стороны сердца и должны проходить полное медицинское обследование (в частности, контроль артериального давления, контроль признаков гиперволемии) перед началом терапии карфилзомибом и находиться под наблюдением во время терапии.

Острая почечная недостаточность

У пациентов, получавших карфилзомиб, сообщалось о развитии острой почечной недостаточности. Острая почечная недостаточность регистрировалась более часто у пациентов с распространенной рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получали карфилзомиб в качестве монотерапии. Этот риск возрастал у пациентов со сниженными значениями рассчитанного клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта перед началом лечения карфилзомибом. Необходим мониторинг функции почек с регулярной оценкой концентрации креатинина в сыворотке крови и/или рассчитанного клиренса креатинина. При необходимости, снизить или отменить дозу.

Синдром лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли (СЛО), в том числе с летальным исходом, отмечался у пациентов, получавших карфилзомиб. Пациенты, имеющие высокую опухолевую массу, должны рассматриваться, как имеющие более высокий риск СЛО. Необходимо обеспечить хорошую гидратацию пациентов перед введением карфилзомиба в цикле 1 терапии, а также, при необходимости, при последующих циклах. У пациентов, имеющих высокий

риск развития СЛО, следует рассмотреть вопрос об использовании средств, снижающих концентрацию мочевой кислоты в крови. В процессе лечения необходим мониторинг признаков СЛО, в том числе регулярная оценка концентрации электролитов в сыворотке крови и адекватной коррекции выявленных изменений. Необходимо временное прекращение лечения карфилзомибом до разрешения СЛО.

Легочная токсичность

Острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность и острые диффузные инфильтрационные заболевания легких, такие как пневмония и интерстициальная болезнь легких, возникали у менее 1% пациентов, получавших карфилзомиб. Некоторые из этих состояний были летальными. В случае развития легочной токсичности, связанной с применением препарата, карфилзомиб следует отменить.

Легочная гипертензия

О развитии легочной гипертензии сообщалось у 1% пациентов, получавших карфилзомиб, и у менее 1% наблюдавшихся явления были степени тяжести 3 или выше. Необходимо проведение оценки с визуализацией сердца или другими тестами, при необходимости. Следует приостановить дозирование карфилзомиба в случае развития легочной гипертензии до разрешения или возврата к исходному состоянию и оценить индивидуальное соотношение польза/риск для возобновления применения карфилзомиба.

Диспноэ

О развитии одышки сообщалось у 28% пациентов, получавших карфилзомиб, менее чем у 4% пациентов развившееся диспноэ было степени тяжести 3 или выше. При развитии одышки следует исключить сердечно-легочные осложнения, включая сердечную недостаточность или легочные синдромы. При одышке степени тяжести 3 или 4, следует приостановить применение препарата до разрешения симптомов или возврата к исходному состоянию. Решение о продолжении терапии карфилзомибом должно приниматься на основании индивидуальной оценки соотношения польза/риск.

Артериальная гипертензия

При применении препарата сообщалось о развитии артериальной гипертензии, включая гипертонический криз или осложненный гипертонический криз. Некоторые из этих событий были летальными. У всех пациентов необходим регулярный мониторинг артериального давления. При недостижении адекватного контроля артериального давления, применение препарата следует приостановить. Решение о продолжении терапии карфилзомибом должно приниматься на основании индивидуальной оценки соотношения польза/риск.

Венозный тромбоз

Сообщалось о тромбозах вен (включая тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболию легочной артерии) при применении препарата. В комбинированном исследовании, частота тромбоза вен в первых 12 циклах была 13% для группы карфилзомиба в комбинированной терапии и 6% для контрольной группы. При монотерапии карфилзомибом, частота тромбоза вен была 2%. Рекомендуется соответствующая профилактика тромбозов, при надлежащей оценке предрасполагающих рисков, режима терапии и клинического статуса пациента.

Неизвестно, может ли карфилзомиб снижать эффективность пероральных контрацептивов. Вследствие повышенного риска развития венозного тромбоза на фоне применения карфилзомиба, пациентам, принимающим пероральные контрацептивы или

гормональные методы контрацепции, которые также могут повышать риск венозных тромбозов, рекомендуется рассмотреть альтернативные меры контрацепции.

Инфузионные реакции

Инфузионные реакции, в том числе жизнеугрожающие, отмечались у пациентов, получавших карфилзомиб. Симптомы могут включать повышение температуры тела, озноб, артралгию, миалгию, рвоту, слабость, затруднение дыхания, понижение артериального давления, обморок, чувство стеснения грудной клетки или стенокардию. Эти реакции могут развиваться немедленно после или в течение 24 часов после введения препарата. С целью снижения частоты и степени тяжести данных реакций, перед введением карфилзомиба производится введение дексаметазона в качестве премедикации, либо в качестве части режима комбинированной терапии.

Тромбоцитопения

Карфилзомиб вызывает развитие тромбоцитопении с надиром, наблюдавшимся в день 8 и день 15 каждого цикла длительностью 28 дней с последующим восстановлением до исходных значений к началу следующего цикла. Необходим частый мониторинг количества тромбоцитов при лечении карфилзомибом. При необходимости, снизить или отменить дозу.

Гепатотоксичность

Сообщались случаи гепатотоксичности, в том числе с летальным исходом. Карфилзомиб может вызывать повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке. Необходим регулярный мониторинг активности печеночных ферментов, вне зависимости от исходных значений. При необходимости, снизить или отменить дозу.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитико-уремический синдром

У пациентов, получавших карфилзомиб, регистрировались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры/гемолитико-уремического синдрома (ТТР/ГУС), в том числе с летальным исходом. Необходим мониторинг признаков и симптомов ТТР/ГУС. При подозрении на развитие данных состояний, необходимо отменить препарат и проводить стандартное лечение, в том числе плазмаферез, по клиническим показаниям. После исключения ТТР/ГУС, возможно возобновление лечения карфилзомибом. Безопасность возобновления лечения карфилзомибом у пациентов, у которых ранее отмечался ТТР/ГУС, неизвестна.

Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ)

Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ), ранее носивший название синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии, представляет собой редкое неврологическое нарушение, которое может проявляться судорожными припадками, головной болью, заторможенностью, спутанностью сознания, слепотой, изменением уровня сознания, а также другими зрительными и неврологическими нарушениями, наряду с повышением артериального давления и диагноз подтверждается данными рентгенологических исследований нервной системы. При ранней диагностике и адекватном лечении, возможно разрешение проявлений СОЗЭ. У пациентов, получавших карфилзомиб, сообщалось о случаях возникновения СОЗЭ. При подозрении на наличие СОЗЭ, необходимо отменить карфилзомиб. Безопасность возобновления лечения карфилзомибом у пациентов, у которых ранее отмечался СОЗЭ, не известна.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше +8 °С. Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте.

| Международное непатентованное название | Растворитель | Стабильность приготовленного раствора |
|--|--|--|
| Карфилзомиб | Стерильная вода для инъекций для приготовления восстановленного раствора, 5% раствор декстрозы для разведения восстановленного раствора. Не встряхивать! | Восстановленный раствор должен вводиться немедленно! |

Расходные материалы для разведения и введения

Мини-Спайк Хемо V



Интрафикс СэйфСет



Заключение

Фундаментальным достижением последнего десятилетия является образование нового класса «таргетных, молекулярно-ориентированных препаратов», создаваемых для воздействия на определенные, заранее установленные внутриклеточные молекулярные мишени, имеющие ключевое значение для жизнедеятельности опухолевой клетки.

Все эти мишени имеются и в нормальной клетке, но при опухолевой трансформации может происходить их гиперэкспрессия или гиперактивация, что и является основанием для применения определенных таргетных препаратов. То есть цели таргетных препаратов в онкологии — это собственные белки организма, участвующие в процессах канцерогенеза и определяющие способность опухоли к прогрессии и метастазированию.

Особое значение приобретает проблема уточнения показаний для использования этих препаратов, т. е. вопрос разработки биомаркеров, позволяющих индивидуализировать терапию, оценивая перспективность применения препарата у конкретного больного, а также фармакоэкономические проблемы, связанные с высокой стоимостью таргетных препаратов.

Список рекомендуемой литературы

1. *Переводчикова Н. И., (ред.) Горбунова В. А. (ред.)*. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний, 4-е изд., доп. и пер.— М.: Практическая медицина, 2015.— 688 с.
2. *Хвастунов Р. А., Скрыпникова Г. В., Усачев А. А.* Таргетная терапия в онкологии
3. <http://www.lsgeotar.ru/>
4. <https://grls.rosminzdrav.ru/>
5. http://www.bccancer.bc.ca/drug-databasesite/documents/chemo%20stability%20chart_ltoz.pdf

Приложения

Приложение 1

ИГЛЫ SURECAN® И SURECAN® SAFETY II ДЛЯ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ПОРТ-СИСТЕМ



Специальный запатентованный дизайн среза иглы

Дизайн скошенного кончика **1** позволяет игле легко проникать сквозь силиконовую мембрану, не повреждая ее, и облегчает восстановление ее структуры после извлечения иглы



Цель: удлинить срок службы порта путем предотвращения протекания мембраны

Специальная заточка позволяет защитить силиконовую мембрану от любых порезов **2**. Диаметр иглы и строение ее режущего края имеют решающее значение и влияют на срок службы.

Специальные иглы Surecan® компании Б. Браун предотвращают возникновение подобных проблем



ВАЖНО! Никогда не используйте обычные иглы для пункции мембраны порт-системы

Обычные инъекционные иглы повреждают силиконовую мембрану, вырезая материал при прокалывании **3**, и она начинает протекать уже на ранней стадии использования. Кусочки срезанного обычной иглой силикона блокируют катетер

SURECAN® SAFETY II. ПРОТОКОЛ ПРИМЕНЕНИЯ



1. При наличии безыгольного коннектора плотно заверните его в коннектор удлинителя



2. Наденьте стерильные перчатки и круговыми движениями в течение одной минуты обрабатывайте место инъекции антисептическим раствором. Повторите эту процедуру дважды



3. Через люэр-коннектор удлинителя при помощи **шприца объемом не менее 10 мл** заполните иглу и удлинитель 0,9% раствором NaCl



4. Определите место, где под кожей находится порт, и придержите его двумя пальцами. Возьмите иглу и под прямым углом вводите ее в порт, пока не почувствуете, как кончик иглы коснется дна камеры порта. Ни в коем случае не применяйте чрезмерное усилие при введении иглы!



5. Округлое основание иглы должно находиться на коже, а крылышки – на основании иглы. При этом выступы на нижней части крыльев обеспечивают устойчивость иглы. Проверьте наличие обратного тока крови (рефлюкс крови) для подтверждения проходимости катетера и правильной установки иглы



6. Промойте порт-систему 0,9% раствором NaCl, используя **шприц объемом не менее 10 мл**. Накройте место инфузии с установленной в порт иглой стерильной салфеткой. Подсоедините к люэр-коннектору или безыгольному коннектору инфузионную линию и проведите инфузию



7. Когда инфузия закончена, промойте порт 0,9% раствором NaCl. Для удаления иглы снимите повязку; придерживайте двумя пальцами одной руки круглое основание иглы, а двумя пальцами другой возьмитесь за крылышки. Потяните за крылышки вверх до щелчка



8. Появление зеленого индикатора на круглом основании иглы означает, что она заблокирована для исключения риска повторного использования и случайного укола

Приложение 2

ПРИГОТОВЛЕНИЕ И СМЕШИВАНИЕ РАСТВОРОВ С ПОМОЩЬЮ МИНИ-СПАЙК ХЕМО, МИНИ-СПАЙК ХЕМО V

(для многократного забора)



Мини-Спайк Хемо



Мини-Спайк Хемо V

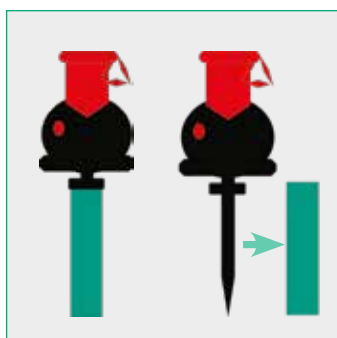


Мини-Спайк Хемо Микро-Тип

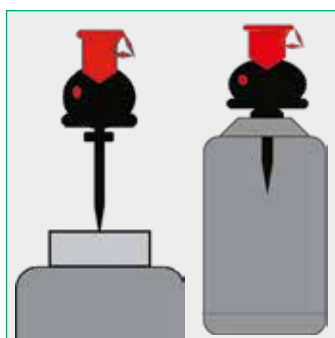
Мини-Спайк Хемо, Мини-Спайк Хемо V — это аспирационные канюли для многократного забора раствора. Подходят для обычных флаконов от 3 до 1000 мл. Встроенный воздушный фильтр 0,2 мкм задерживает токсические аэрозоли, образующиеся при разведении сухих субстанций, а фильтр тонкой очистки раствора 5 мкм задерживает твердые частицы.

Мини-Спайк Хемо V содержит дополнительный встроенный клапан, предупреждающий вытекание раствора после отсоединения шприца. Мини-Спайк Хемо минимизирует потерю даже незначительного количества дорогостоящих лекарственных препаратов.

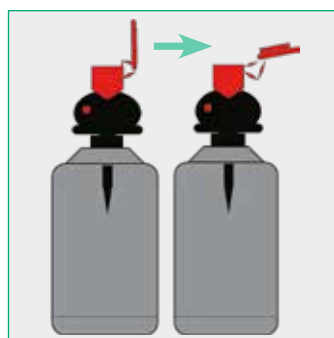
Мини-Спайк Хемо Микро-Тип — уменьшенного размера, имеет микро-наконечник, используется для забора лекарственных препаратов из флаконов малого объема, также имеет воздушный фильтр 0,2 мкм, но не содержит фильтр очистки жидкости.



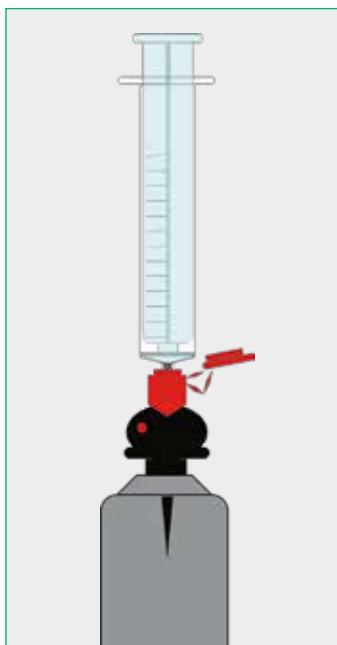
1. Снимите защитный колпачок с наконечника канюли



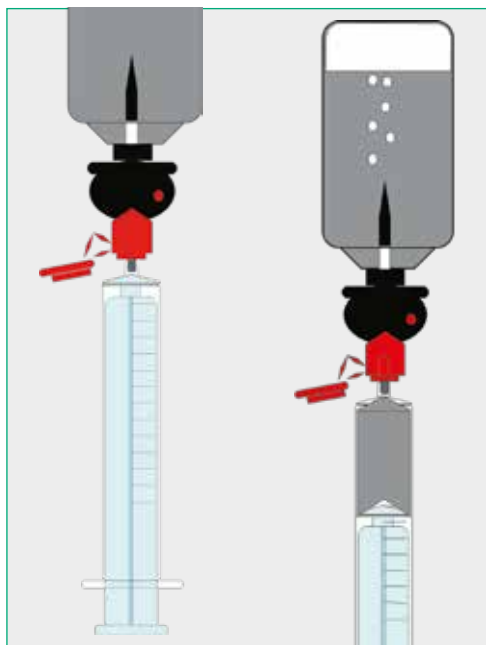
2. Проткните острым наконечником пробку флакона и введите его в пробку до упора



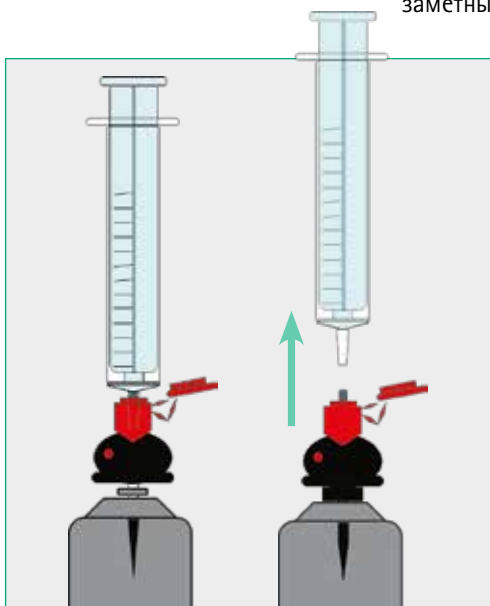
3. Откройте верхнюю крышку канюли



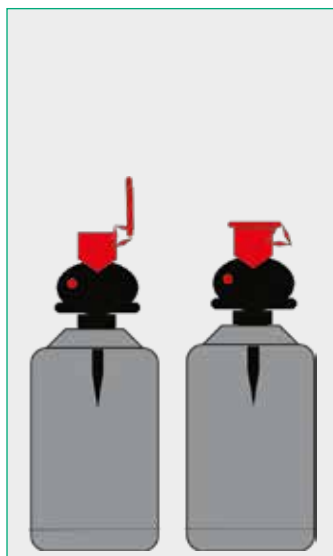
4. Подсоедините к порту канюли шприц



5. Начните аспирацию медикамента из флакона. Встроенный воздушный фильтр позволяет проводить процедуру без заметных усилий



6. После того как необходимое количество медикамента аспирировано из флакона, верните флакон в исходное положение как показано и удалите шприц



7. Закройте верхнюю крышку канюли

Приложение 3

ПРИГОТОВЛЕНИЕ И СМЕШИВАНИЕ ЦИТОСТАТИКОВ С ПОМОЩЬЮ ЦИТО-СЕТ МИКС

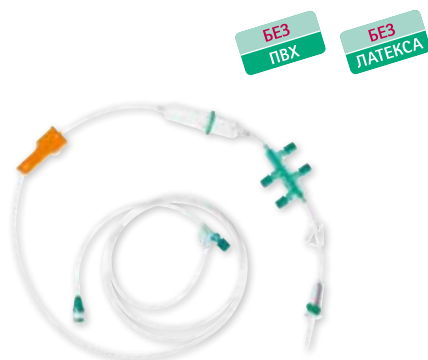


Цито-Сет — это замкнутая система от приготовления и введения препарата до его утилизации.

- Контакт с цитостатиком при соединении с коннекторами исключен
- Использование только безыгольных соединений



Цито-Сет Микс: безопасное приготовление препарата



Цито-Сет Инфузия: безопасное введение препарата



1. Подготовка к разведению цитостатического препарата. Приготовление лекарственных препаратов должно проводиться в ламинарной камере



2. Заполнение линии. Установите зажим на линии ближе к безыгольному коннектору и закройте его. Снимите защитный колпачок с наконечника Цито-Сет Микс и проткните пробку флакона. Откройте зажим и заполните линию, затем закройте зажим



3. Присоединение шприца с цитотоксическим препаратом. Удалите зеленый колпачок с безыгольного коннектора и соедините его с заполненным шприцем (с цитотоксическим препаратом). Клапан безыгольного коннектора откроется автоматически



4. Смешивание. Введите цитотоксический препарат во флакон и тщательно перемешайте его, производя аспирацию один или два раза. При отсоединении шприца клапан безыгольного коннектора закроется автоматически



5. Маркировка безыгольного коннектора. Закройте безыгольный коннектор, используя красный комби-стоппер. Это будет означать, что коннектор уже использовался и во флаконе находится цитостатик. Зажим на линии остается закрытым!



6. Транспортировка. Цитостатик разведен и готов для присоединения к Цито-Сет Инфузии

Приложение 4

ЗАПОЛНЕНИЕ ИНФУЗИОННОЙ МАГИСТРАЛИ ЦИТО-СЕТ ИНФУЗИЯ



1. Прокалывание пробки инфузионного флакона. Закройте роликовый зажим и проткните пробку флакона пластиковым наконечником. При заполнении устройства держите капельную камеру перевернутой. Откройте роликовый зажим и заполните камеру до кольца. После заполнения капельной камеры переверните ее в нормальное положение и заполните оставшуюся часть инфузионной линии. После этого закройте роликовый зажим



2. Присоединение первой линии (1-го цитостатического препарата). Удалите защитный колпачок с безыгольного коннектора на Цито-Сет Инфузия и удалите колпачок ПраймСтоп с Цито-Сет Микс. Прикрутите зеленый коннектор Цито-Сет Микс к безыгольному коннектору Цито-Сет Инфузия до ощутимого щелчка, который укажет Вам, что устройство Цито-Сет Микс надежно присоединено



3. Начало инфузии цитостатического препарата. Закройте зажим на инфузионном устройстве Цито-Сет Инфузия (Цито-Сет Инфузомат) с нейтральным раствором для промывки. Откройте зажим на Цито-Сет Микс (с цитотоксическим препаратом)



4. Промывание инфузионной системы. После окончания инфузии цитотоксического препарата закройте зажим на Цито-Сет Микс. Откройте белый зажим на Цито-Сет Инфузия для промывания инфузионной линии между введением цитотоксических препаратов



5. Присоединение второй линии (с другим цитотоксическим препаратом). Закройте зажим на устройстве Цито-Сет Инфузия (с нейтральным раствором). Откройте зажим на следующем Цито-Сет Микс. При помощи безыгольного коннектора можно присоединить до четырех устройств Цито-Сет Микс с различными цитотоксическими препаратами согласно схеме лечения

6. Повторное промывание инфузионной системы. Промывайте инфузионную линию каждый раз при смене цитотоксического препарата



7. Утилизация. После окончания введения последнего препарата промойте инфузионную линию еще раз. Затем закройте все зажимы, в том числе и ролик. Отсоедините инфузионную систему от катетера пациента. Теперь закрытая система готова к утилизации. Не отсоединяйте элементы устройства!



Приложение 5

ЗАПОЛНЕНИЕ ИНФУЗИОННОЙ МАГИСТРАЛИ ЦИТО-СЕТ ИНФУЗОМАТ



Цито-Сет Инфузомат – замкнутая система от введения препарата до его утилизации

- Контакт с цитостатиком при соединении с коннекторами исключен
- Использование только безыгольных соединений
- Безопасное введение препарата
- Не содержит ПВХ и латекс



1. Закройте роликовый зажим



2. Проколите пробку флакона пластиковым наконечником при закрытом колпачке вентиляционного канала



3. Сжимая эластичную нижнюю часть, заполните капельную камеру инфузионным раствором. Колпачок вентиляционного клапана при этом должен быть закрыт



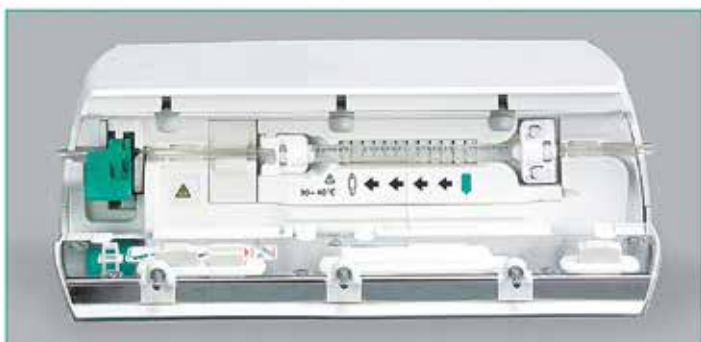
4. Откройте роликовый зажим. При использовании стеклянного флакона колпачок вентиляционного канала следует открыть



5. Перистальтический сегмент при заполнении должен располагаться вертикально, чтобы вытеснить воздух из магистрали



6. Если какие-то воздушные пузырьки еще остались, осторожно встяните трубку как показано на рисунке, не растягивая перистальтический сегмент






7. Устанавливайте инфузионную магистраль справа налево, следуя инструкции



Приложение 6

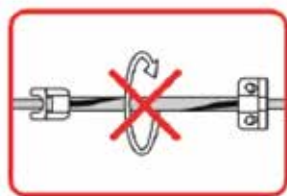
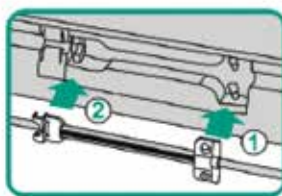
УСТАНОВКА ИНФУЗИОННОЙ МАГИСТРАЛИ ЦИТО-СЕТ ИНФУЗОМАТ В НАСОС



1. Нажмите , и прибор начнет самотестирование. Нажмите  и , чтобы открыть дверцу насоса



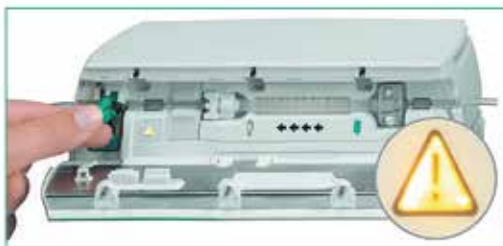
2. Установите инфузионную магистраль справа налево. Убедитесь в ее прямом расположении. Сначала проведите магистраль через входной датчик давления. Затем установите планку с двумя отверстиями.




3. Закрепите второй (белый) установочный элемент. Следите за тем, чтобы перистальтический сегмент не был перекручен



4. Убедитесь, что зеленый установочный рычаг отжат, а желтый сигнальный индикатор мигает



5. Установите зеленый предохранитель в открытое отверстие, пока установочный рычаг не защелкнется и предохранитель не пережмет инфузионную магистраль. Когда инфузионная магистраль будет установлена правильно, желтый сигнальный индикатор погаснет

6. Чтобы закрыть дверцу насоса, прижмите и удерживайте ее несколько секунд. Подтвердите операцию 

Приложение 7 УСТРОЙСТВО НАСОСА ИНФУЗОМАТ СПЭЙС

ЗАКРЫТАЯ СИСТЕМА

Стрелки «вверх» и «вниз»

Просмотр меню, выбор значений 0...9, выбор ответа ДА/НЕТ на вопросы системы

Стрелки «вправо» и «влево»

Выбор значения шкалы и движение курсора между разрядами чисел при вводе данных. Для выбора пункта меню при работе насоса или его остановке нажмите

Кнопка сброса значения до нуля или для перехода на предыдущий уровень меню

Кнопка открытия передней дверцы насоса

Желтый: сигнал предупреждения/напоминания
Зеленый/Красный: индикация инфузии/сигнал неисправности прибора, сигнал оповещения
Синий: текущее подключение к СпейсКонтролю

Кнопка ВКЛ/ВЫКЛ

Болюс



OK

Кнопка открытия функций и подтверждения значений/настроек/сигналов

Кнопка связи насоса с модулем СпейсКонтроль и подтверждения штрих-кода после сканирования

Start Stop

Кнопка СТАРТ/СТОП инфузии

Датчик давления

Датчик воздуха

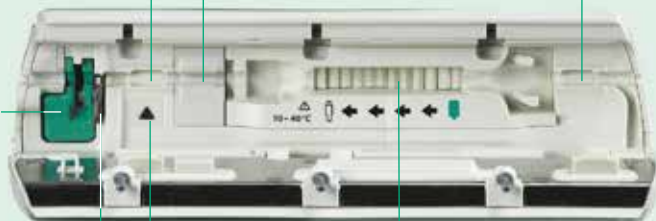
Выходной датчик давления

Установочный рычаг

Прерыватель потока

Сигнальный индикатор

Панель перистальтического механизма



Приложение 8

ЗАПОЛНЕНИЕ ИНФУЗИОННЫХ МАГИСТРАЛЕЙ С ФИЛЬТРОМ



1. Приготовьте все необходимые устройства: инфузионный фильтр, инфузионную систему, флакон с растворителем и лоток для утилизации использованных материалов



2. Снимите защитную фольгу с одного порта флакона Экофлак Плюс (продезинфицируйте, если это необходимо)



3. Удалите защитный колпачок с пластикового наконечника инфузионной системы



4. Установите наконечник инфузионной системы в порт вертикально стоящего флакона Экофлак Плюс и проколите пробку, избегая вращения



5a. Снимите защитный колпачок с коннектора фильтра...



5b. ...и присоедините фильтр к инфузионной системе



6a. Закройте роликовый зажим и закрепите флакон Экофлак Плюс на инфузионной стойке



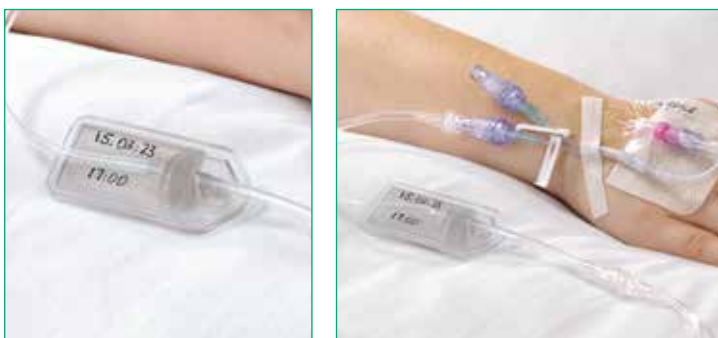
6b. Сожмите капельную камеру и заполните ее до кольца



- 7.** Держите фильтр ниже уровня инфузионного флакона. Откройте роликовый зажим инфузионной системы и заполните линию и фильтр, чтобы удалить воздух. Убедитесь в отсутствии воздушных пузырьков в фильтре и коннекторе
- 8.** Закройте роликовый зажим



- 9a.** Если воздушные пузырьки остались, слегка откройте зажим и встряхните фильтр и удлинитель, пока все воздушные пузырьки не выйдут
- 9b.** Закройте роликовый зажим
- 10.** Удалите защитный колпачок с соединителя Люэр лок и подсоедините фильтр к сосудисто-дистому доступу пациента



- 11.** Запишите на фильтре дату и время следующей смены фильтра, согласно инструкции производителя
- 12.** Процесс заполнения инфузионной системы с фильтром закончен, можно начать инфузионную терапию

Приложение 9 ПРОЦЕСС ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Назначение



Сосудистый доступ



Антисептические средства



Приготовление цитостатиков



Введение



Амбулаторный режим введения



Антисептические средства и средства ухода



Приложение 10

ПРИНАДЛЕЖНОСТИ ДЛЯ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ



Удлинительная Y-линия с 2-мя коннекторами Сэйффлоу

Сэйффлоу — инфузионный коннектор для безыгольного соединения

- Обеспечивает удобный и безопасный безыгольный доступ для инъекций, аспираций и параллельной инфузии
- Не содержит ПВХ и опасных пластификаторов
- Создает закрытую систему
- Снижает риск возникновения внутрибольничной инфекции
- Удлинительная линия имеет встроенный адаптер свободного вращения для удобства доступа



Дискофикс С Сэйффлоу — закрытая система

- Повышенная химическая устойчивость материала
- Гладкая поверхность безыгольного коннектора
- Автоматически закрывающийся клапан
- Механизм «ощутимой фиксации» при повороте крана на 45°



Комби-стоппер

Универсальная заглушка с коннекторами Люэр Лок, с наружной и внутренней резьбой. Красный Комби-стоппер чаще используется для маркировки безыгольных коннекторов и означает, что коннектор использовался и цитостатический препарат уже введен.

Учебное пособие

**ТКАЧЕНКО Е. В., КЛЮГЕ В. А., АЛЕКСЕЕВА Ю. В., БРИШ Н. А., КОНДРАТЬЕВ С. В.,
ДОНСКИХ Р. В., РОГАЧЕВ М. В., СЕМИГЛАЗОВ В. В., СЕМИГЛАЗОВА Т. Ю.**

**ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ
И ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Выпускающий редактор *Урманчеева А. Ф.*
Техническое редактирование *Манешина М. Н.*
Дизайн макета и обложка *Домогацкая В. Ю.*
Компьютерная верстка *Соколова Н. Ю.*

Подписано в печать 05.02.24. Формат 165x245 мм. Бумага мелованная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 13,12. Тираж 500 экз.

Отпечатано в типографии «Премиум Пресс»,
Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 4

