

Ткаченко Е. В., Ключе В. А., Алексеева Ю. В., Бриш Н. А.,
Служев М. И., Кондратьев С. В., Захарова Ю. И.,
Шарашенидзе С. М., Каспаров Б. С., Рогачев М. В.,
Семиглазов В. В., Семиглазова Т. Ю., Беляев А. М.



ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Шаблоны процедурных листов



Учебное пособие

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н. Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)
Кафедра онкологии

Ткаченко Е. В., Ключе В. А., Алексеева Ю. В., Бриш Н. А., Служев М. И.,
Кондратьев С. В., Захарова Ю. И., Шарашенидзе С. М., Каспаров Б. С.,
Рогачев М. В., Семиглазов В. В., Семиглазова Т. Ю., Беляев А. М.

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ШАБЛОНЫ ПРОЦЕДУРНЫХ ЛИСТОВ

Учебное пособие

Санкт-Петербург
НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова
2021

УДК 618.19–006.6–08:615.277.3(07)

ББК 55.6я7

Рецензент: Урманчиева Аделя Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, ведущий научный сотрудник научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России

Ткаченко Е. В., Ключе В. А., Алексеева Ю. В., Бриш Н. А., Служев М. И., Кондратьев С. В., Захарова Ю. И., Шарашенидзе С. М., Каспаров Б. С., Рогачев М. В., Семиглазов В. В., Семиглазова Т. Ю., Беляев А. М.

072 Особенности использования противоопухолевых лекарственных препаратов при лечении рака молочной железы. Шаблоны процедурных листов: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.— СПб.: НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2021.— 380 с.

В учебном пособии освещаются основные правила проведения лекарственного лечения при раке молочной железы и особенности использования отдельных препаратов. Представлены примеры применения противоопухолевых лекарственных средств вместе с обязательной пре- и постмедикацией, вопросы длительности и последовательности введения лекарственных средств. В пособии также сформулированы алгоритмы действий медицинского персонала при экстрavasации препаратов.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, для врачей, работающих с онкологическими больными, для научных сотрудников, участвующих в процессах изучения различных проблем онкологических заболеваний, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).

УДК 618.19–006.6–08:615.277.3(07)

ББК 55.6я7

ISBN 978–5–6046978–0–1

УТВЕРЖДЕНО
В КАЧЕСТВЕ УЧЕБНОГО ПОСОБИЯ
УЧЕНЫМ СОВЕТОМ ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н. Н. ПЕТРОВА» Минздрава России,
протокол № 11 от 12 октября 2021 г.

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

ISBN 978–5–6046978–0–1

© Ткаченко Е. В., коллектив авторов, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	11
ГЛАВА 1. ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	12
1.1. Правила введения противоопухолевых препаратов.....	12
1.2. Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов.....	13
ГЛАВА 2. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	14
2.1. Трастузумаб.....	14
2.2. Трастузумаб для подкожного введения.....	19
2.3. Трастузумаб эмтанзин.....	20
2.4. Пертузумаб.....	29
2.5. Бевацизумаб.....	33
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ.....	37
3.1. Атезолизумаб.....	37
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛИНЗАВИСИМЫХ КИНАЗ 4 И 6.....	40
4.1. Палбоциклиб.....	40
4.2. Рибоциклиб.....	42
4.3. Абемациклиб.....	45
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФОСФАТИДИЛИНОЗИТОЛ-3-КИНАЗЫ.....	48
5.1. Апеллисиб.....	48
ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	52
6.1. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.....	52
6.1.1. Гозерелин.....	52
6.1.2. Бусерелин.....	53
6.1.3. Лейпрорелин.....	55
6.1.4. Трипторелин.....	56
6.2. Ингибиторы ароматазы.....	57
6.2.1. Анастрозол.....	57
6.2.2. Летрозол.....	59
6.2.3. Эксеместан.....	61
6.3. Антагонисты рецепторов эстрогена.....	62
6.3.1. Фулвестрант.....	62
6.4. Антиэстрогены.....	64
6.4.1. Тамоксифен.....	64
6.4.2. Торемифен.....	66
6.5. Гестагены.....	68
6.5.1. Медроксипрогестерона ацетат.....	68
6.5.2. Мегестрол.....	70
ГЛАВА 7. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ СЕРИН-ТРЕОНИНОВОЙ КИНАЗЫ МТОР.....	72
7.1. Эверолимус.....	72

ГЛАВА 8. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ PARP-ИНГИБИТОРОВ	78
8.1. Талазопариб.....	78
8.2. Олапариб.....	79
ГЛАВА 9. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	83
9.1. Доксорубицин.....	83
9.2. Эпирубицин.....	85
9.3. Винорелбин.....	88
9.4. Паклитаксел.....	91
9.4.1. Альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел (наб-паклитаксел).....	93
9.5. Доцетаксел.....	95
9.6. Цисплатин.....	98
9.7. Карбоплатин.....	100
9.8. Циклофосфамид.....	102
9.9. Метотрексат.....	104
9.10. Гемцитабин.....	107
9.11. 5-фторурацил.....	109
9.12. Капецитабин.....	112
9.13. Этопозид.....	117
9.14. Эрибулин.....	118
9.15. Иксабепилон.....	120
ГЛАВА 10. ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ	126
10.1. Золедроновая кислота.....	126
10.2. Клодроновая кислота.....	128
10.3. Деносуаб.....	131
ГЛАВА 11. ШАБЛОНЫ ПРОЦЕДУРНЫХ ЛИСТОВ	133
11.1. Процедурные листы с парентеральным введением препаратов.....	133
11.2. Процедурные листы таблетированных форм.....	218
11.3. Процедурные листы таблетированных форм с парентеральным введением препаратов.....	241
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СПИСОК ПРЕПАРАТОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ФЛЕБИТЫ (РН, ОСМОЛЯРНСТЬ)	349
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. АЛГОРИТМ ВЫБОРА УСТРОЙСТВА ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА	353
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ЭМЕТОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ	354
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЭКСТРАВАЗАЦИИ	356
ПРИЛОЖЕНИЕ 5. РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ХИМИОТЕРАПИИ	359
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	361
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	380

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-ФУ — 5-фторурацил

5'-ДФУР — 5'-дезоксидеозокси-5-фторуридин

5'-ДФЦТ — 5'-дезоксидеозокси-5-фторцитидин

АД — артериальное давление

АЗКЦ — антителозависимая клеточная цитотоксичность

АКТГ — адренокортикотропный гормон

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

АСТ — аспаратаминотрансфераза

АЧН — абсолютное число нейтрофилов

ВГН — верхняя граница нормы

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ГКС — глюкокортикостероиды

Г-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ГнРГ (ГРГ) — гонадотропин-рилизинг-гормон

ГПН — глюкоза плазмы натощак

ДЭГФ — диэтилгексилфталат

дТдФаза — тимидинфосфорилаза

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИБЛ — интерстициальная болезнь легких

ИГХ — иммуногистохимия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМТ — индекс массы тела

ИПН — ингибитор протонного насоса

КК — креатинкиназа

КТ — компьютерная томография

ЛГ — лютеинизирующий гормон

ЛГРФ — лютеинизирующий гормон-рилизинг-фактор

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

ЛС — лекарственное средство

МАГА — микроангиопатическая гемолитическая анемия

МДС/ ОМЛ — миелодиспластический синдром / острый миелобластный лейкоз

МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза

МНО — международное нормализованное отношение

мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота (синоним — информационная РНК, иРНК)

МРТ — магнитно-резонансная томография

НЛР — нежелательная лекарственная реакция

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

ОАК — общий анализ крови

ОМА — остеомодифицирующие агенты

ОМЛ — острый миелобластный лейкоз

ПВХ — поливинилхлорид

ПКТ — плотность костной ткани

ПЭ – полиэтилен
Р-ГП-насос – Р-гликопротеиновый насос
РМЖ – рак молочной железы
РНК – рибонуклеиновая кислота
СЭГА – субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы
СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста
ТС – тимидилат синтаза
УЗИ – ультразвуковое исследование
УРГ – узловая регенеративная гиперплазия
УТФ – уридина трифосфат
ФБАЛ – α -фтор- β -аланин
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка (сердца)
ФДУМФ – 5-фтор-2-дезоксимуридина монофосфат
ФПП – функциональные показатели печени
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ФТП – функциональные тесты печени
ФУТФ – 5-фторуридина трифосфат
ХТ – химиотерапия
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭФР – эпидермальный фактор роста
Akt – другое наименование протеинкиназы В (PKB)
AUC – Area Under the Curve [площадь под (фармакокинетической) кривой] – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения
BCRP – Breast Cancer Resistance Protein (белок устойчивости рака молочной железы)
BRCA – BRCA1/2 (гены рака молочной железы)
BSA – Body surface area (площадь поверхности тела)
CDK – Cyclin-dependent kinase (циклинзависимая киназа)
CISH – Chromogenic in Situ Hybridization (хромогенная гибридизация in situ)
CYP – cytochrome P (цитохром P)
DM1 – Deacetyl-N²-(3-mercapto-1-oxopropyl)methylsine
DPD (ДПД) – Dihydropyrimidine dehydrogenase (дигидропиримидин дегидрогеназа)
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная онкологическая группа)
ECOG PS – шкала ECOG (ECOG performance score) – пятибалльная шкала, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного
EGFR – epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста)
ER – Estrogen Receptor (рецепторы эстрогенов)
FISH – Fluorescence in Situ Hybridization (флуоресцентная гибридизация in situ)
FLT – fms-like tyrosine kinase (известен также как VEGFR-1) (fms-подобная тирозинкиназа)
FMS – Feline McDonough Sarcoma (кошачья саркома Макдонаф)

HER – Human Epidermal Growth Factor Receptor (рецептор эпидермального фактора роста)

ISH – in situ hybridization (гибридизация in situ)

IHC – Immunohistochemistry (иммуногистохимический анализ)

KDR – kinase-insert domain containing receptor (известен также как VEGFR-2) (рецептор, содержащий домен вставки киназы)

MAP (MAPK) – mitogen-activated protein kinase (митоген-активированная протеинкиназа)

MCC – 4-(N-maleimidomethyl)cyclohexane-1-carboxylate [4-(N-малиенимидометил)циклогексан-1-карбоксилат]

MDR – Multiple drug resistance (множественная лекарственная устойчивость)

MRP1 – multidrug resistance protein 1 (протеин множественной лекарственной устойчивости)

mTOR – mammalian target of rapamycin (мишень рапамицина млекопитающих)

MUGA – multiple-gated acquisition (сканирование с множественным стробированием, вид медицинской диагностической визуализации для оценки функции сердца, также называют радиоизотопной вентрикулографией)

NCI – National Cancer Institute (Национальный институт рака США)

NCI-CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (шкала токсичности Национального института рака США – критерии общей терминологии нежелательных явлений)

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов)

OATP – Organic anion transporter proteins (органический анионтранспортный белок)

PARP – Polymeric Adenosine Diphosphate Ribose Polymerase, poly (ADP-ribose) Polymerase [поли-(аденозиндифосфатрибоза)-полимераза]

PD-1 – programmed cell death 1 (белок запрограммированной гибели клеток 1)

PD-L1 – programmed death-ligand 1 (лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1)

P-glycoprotein – permeability glycoprotein (гликопротеин проницаемости)

P-gp – permeability glycoprotein, P-glycoprotein (гликопротеин проницаемости, P-гликопротеин)

PI3K (PI3Ks) – Phosphoinositide-3-kinases, PI-3-kinases (фосфоинозитид-3-киназа или фосфатидинозитол-3-киназа)

PKB – Protein kinase B/Serine-threonine-specific protein kinase (протеинкиназа B, также известная как Akt/серин-треонинспецифическая протеинкиназа)

p.o. – per os (через рот)

pRb – retinoblastoma protein (белок ретинобластомы)

PS – performance score (показатель общего состояния)

PUVA – psoralen and ultraviolet A (псоралены и ультрафиолет A)

RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (лиганд рецептора активатора ядерного фактора kappa-B)

Rb – retinoblastoma (ретинобластома)

RCB-система – Residual Cancer Burden (резидуальная опухоль; система оценки степени патоморфологического ответа опухоли на предшествующую терапию)

RCB-II – умеренная остаточная опухоль (значение индекса 1,36-3,28 – промежуточный риск прогрессирования заболевания)

RCB-III – выраженная остаточная опухоль (значение индекса $> 3,28$ – высокий риск прогрессирования заболевания)

SISH – Silverenhanced in Situ Hybridization (двухцветная усиленная серебром in situ гибридизация)

SULT2A1 – Sulfotransferase (сульфотрансфераза)

TOR – target of rapamycin (мишень рапамицина)

VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

VEGFR – Vascular endothelial growth factor receptor (рецептор фактора роста эндотелия сосудов)

ВВЕДЕНИЕ

Противоопухолевая лекарственная терапия в настоящий момент быстро развивается и занимает важное место при лечении пациентов с раком молочной железы. Противоопухолевые препараты давно доказали свою эффективность и используются не только с паллиативной целью, но и в неoadъювантном, и в адъювантном режимах.

За последние годы значительно возросли возможности лекарственной противоопухолевой терапии, появились таргетные препараты, что позволило находить индивидуальный подход для лечения отдельного пациента, снижая токсичность и повышая эффективность проводимой противоопухолевой терапии.

Сейчас в клинической практике для лечения пациентов с злокачественными новообразованиями молочной железы доступен широкий спектр лекарственных противоопухолевых средств, включая цитостатическую терапию, таргетную терапию, иммунотерапию и гормонотерапию.

Продолжаются исследования по поиску и внедрению новых препаратов для расширения возможностей лечения рака молочной железы. Рациональное применение современных препаратов требует постоянного обновления информации об используемых препаратах и методиках их применения.

Данное учебное пособие предназначено для использования в клинической практике врачами-онкологами, применяющими лекарственную противоопухолевую терапию для лечения рака молочной железы.

ГЛАВА 1. ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Использование противоопухолевых препаратов требует внимательного отношения врача. Расширение применения лекарственных средств в лечении рака молочной железы приносит определенные риски с точки зрения возможных нежелательных явлений. Для минимизации вреда пациенту необходимо учитывать особенности введения этих препаратов, помнить об эметогенном потенциале отдельных препаратов и иметь представление о тактике медицинского персонала в случае развития экстравазации. Рассмотрим основные принципы применения противоопухолевых препаратов в онкологической практике.

1.1. Правила введения противоопухолевых препаратов

В онкологической практике наиболее широко используется внутривенное введение противоопухолевых средств. Для данного метода необходимо учитывать индивидуальные особенности вен пациентов и руководствоваться *определенными правилами*:

- введение противоопухолевых препаратов должно выполняться только в отделениях, специализирующихся в цитотоксической химиотерапии, исключительно под наблюдением врача, компетентного в применении противоопухолевой терапии;
- к выполнению работ с цитостатиками должны допускаться медицинские сестры, прошедшие специальную подготовку, обученные безопасным методам и приемам работы, с соблюдением установленных мер предосторожности при приготовлении, разведении инъекционных растворов;
- данный метод лечения требует специальной подготовки, тщательности при приготовлении растворов препаратов и соблюдения всех правил их введения, указанных в инструкциях;
- необходимо соблюдать последовательность и скорость введения препаратов, учитывать химические свойства препаратов при использовании оборудования для их введения;
- необходимо соблюдать правила и сроки хранения препаратов как в аптечной упаковке, так и после их приготовления;
- ни в коем случае нельзя смешивать препараты «в одном флаконе», если в инструкции по применению данных препаратов нет для этого особых указаний;
- приготовление инъекционных растворов должно выполняться в стерильном боксе с использованием одноразовых хирургических перчаток и масок;
- иглы, шприцы, флаконы, ампулы и остатки неиспользованных препаратов должны уничтожаться;
- для инфузии химиотерапевтических препаратов, обладающих кожно-нарывным действием, не должны использоваться иглы типа «бабочка»; предпочтительнее использование периферических катетеров типа «браунюля». Алгоритм действия при экстравазации см. Приложение 4.
- для препаратов кожно-нарывного действия с длительным периодом инфузии 12–24 часа предпочтительнее использовать центральный венозный доступ. Для орга-

низации длительного центрального венозного доступа пациентам, которым планируется длительное введение химиопрепаратов, имеют преимущества периферически вводимые центральные венозные катетеры (ПИК) или имплантируемые венозные порты.

Согласно Методическому руководству по Венозному доступу (утвержденному МЗ РФ в 2019) для сосудистого русла, имеет значение рН и осмолярность лекарственного средства. От этих параметров зависит выбор устройства сосудистого доступа (Приложение 1).

Нейтральные растворы можно вводить в периферические вены через катетеры краткосрочного использования. Кислые и щелочные растворы важно вводить в центральные вены для достижения гемодилюции вводимых средств. Гемодилюция или буферизация кровью уровня рН (ниже 4,1 и выше 9,0) лекарственных средств является ключевым аспектом для защиты эндотелия вен от очень кислых или щелочных растворов (Приложение 2).

1.2. Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов

Противоопухолевые лекарственные средства часто оказывают токсическое действие на желудочно-кишечный тракт, вызывая такие осложнения, как воспаление слизистых оболочек (мукозиты), гепатотоксичность, диарея, тошнота и рвота. Тошнота и рвота являются одними из самых часто встречающихся нежелательных явлений лекарственной противоопухолевой терапии, что снижает качество жизни пациента и может приводить к серьезным последствиям (обезвоживанию и электролитным сдвигам) — см. эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов (Приложение 3).

ГЛАВА 2. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Таргетная терапия (англ. target — цель, мишень) имеет отличительные особенности по сравнению с химиопрепаратами, как в отношении механизма действия, так и в отношении особенностей использования, а также различия в побочных эффектах. Таргетные препараты направленно воздействуют на молекулы, которые вовлечены в процесс канцерогенеза. К таргетным препаратам, используемым при раке молочной железы, относятся моноклональные антитела (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин, бевацизумаб) и малые молекулы — ингибиторы киназ (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб, аллелисиб, олапариб, талазопариб, эверолимус).

2.1. Трастузумаб

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 р185 HER2 к HER2.

Протоонкоген HER2 или c-erB2 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 (PMЖ) 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*.

Противоопухолевое действие

Адьювантная терапия HER2+ рака молочной железы.

Терапия метастатического HER2+ рака молочной железы.

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

Один флакон с лиофилизатом для приготовления раствора для инфузий содержит:

активное вещество: трастузумаб — 440 мг;

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

активное вещество: трастузумаб — 150 мг;

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

*Правила приготовления раствора и особенности введения препарата***Трастузумаб 440 мг**

Стерильным шприцем медленно ввести 20 мл бактериостатической воды для инъекций во флакон с 440 мг трастузумаба, направляя струю жидкости прямо на лиофилизат. 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. Приготовленный концентрат должен быть прозрачным и бесцветным или иметь бледно-желтый цвет. Допускается использование в качестве растворителя трастузумаба 440 мг стерильной воды для инъекций (без консерванта). В этом случае концентрат желательно использовать сразу после приготовления.

При необходимости раствор может храниться не более 24 ч при температуре +2 – +8°C. Приготовленный концентрат нельзя замораживать.

Трастузумаб 150 мг

Флакон со 150 мг препарата используется только однократно.

Содержимое одного флакона с трастузумабом 150 мг разводят в 7,2 мл стерильной воды для инъекций (способ приготовления см. выше) и затем немедленно используют для приготовления раствора для инфузий.

Приготовленный концентрированный раствор (концентрат) должен быть прозрачным и бесцветным или иметь бледно-желтый цвет.

Объем раствора,

необходимый для введения нагрузочной дозы трастузумаба, равной 4 мг/кг, 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, или поддерживающей дозы, равной 6 мг/кг, 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 (концентрированным раствором) 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 предварительно проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий следует вводить тотчас после его приготовления. Если разведение проводилось в асептических условиях, раствор для инфузий в пакете можно хранить при температуре +2 – +8°C не более 24 часов. Готовый раствор нельзя замораживать.

Совместим с ПВХ и ПЭ инфузионными пакетами.

Нельзя разводить в 5% растворе глюкозы (вызывает агрегацию белка) и смешивать или разводить с другими лекарственными препаратами.

Комбинированная терапия с ингибиторами ароматазы

С анастрозолом может вводиться в один день.

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

Еженедельное введение

Нагрузочная доза 4 мг/кг, далее — поддерживающая доза 2 мг/кг 1 раз в неделю. Поддерживающая доза вводится через 1 неделю после нагрузочной.

Введение раз в 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; поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела через 3 недели после нагрузочной дозы.

Длительность инфузии

Вводить 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).

Пропуск планового введения

Если пропуск в плановом введении трастузумаба составил 7 дней или менее, следует как можно быстрее ввести препарат (еженедельный режим: 2 мг/кг; 6 мг/кг — при периодичности введения препарата раз в 3 недели), не ожидая следующего планового введения и далее вводить его в поддерживающей дозе в соответствии с установленным графиком.

Если перерыв во введении препарата составил более 7 дней, необходимо снова ввести нагрузочную дозу трастузумаба (еженедельный режим: 4 мг/кг; 8 мг/кг — при периодичности введения препарата раз в 3 недели) путем 90-минутной внутривенной капельной инфузии. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе.

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Специальные исследования лекарственных взаимодействий препарата трастузумаба не проводились.

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

Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности 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 ам-

плификации гена HER2, определенной методом гибридизации *in situ* (FISH или SISH)¹. 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+.

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, винорельбин и лучевая терапия). Данные явления могут возникнуть как во время инфузии (как проявления инфузионных реакций), так и отсроченно. 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 (доксорубин или эпирубин), может быть средней степени тяжести или тяжелого течения и в ряде случаев может привести к летальному исходу.

¹ FISH – Fluorescence in Situ Hybridization (флуоресцентная гибридизация *in situ*):

- FISH или SISH. Цитогенетический анализ для оценки HER2-статуса пациента с использованием методов *in situ* hybridization (ISH) – FISH или его аналогов (CISH, SISH). Позволяет выявить наличие или отсутствие специфических ДНК-последовательностей в хромосомах.
- FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*) применяется для выявления амплификации гена HER2 с использованием ДНК-зондов, меченных флуорохромами с использованием флуоресцентного микроскопа.
- CISH (хромогенная гибридизация *in situ*) – альтернативный нефлуоресцентный метод, при котором выявление гибридизованных ДНК-зондов происходит с помощью иммунопероксидазной реакции. Позволяет выявлять амплификацию гена HER2 с учетом морфологической картины ткани под обычным световым микроскопом.
- SISH является разновидностью метода CISH; полностью автоматизированный метод, при котором для выявления гена HER2 используется серебряная метка, гибридизация в ткани осуществляется с осаждением серебром (silver-enhanced *in situ* hybridization, SISH).

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 конкретной пациентки она не дает явного клинического эффекта. При лечении больных с уже имеющейся симптоматической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией или установленной ишемической болезнью сердца, а также 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 ее применения для конкретной пациентки 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 конкретной пациентки 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 (АПФ). Большинство пациенток с кардиальными симптомами, у которых лечение препаратом трастузумаб эффективно, продолжали терапию препаратом без ухудшения состояния сердца.

Условия хранения

Хранить при температуре +2 – +8 °С.

Флакон с концентратом раствора трастузумаба 440 мг, приготовленным на бактериостатической воде для инъекций, стабилен в течение 28 дней при температуре +2 – +8 °С. Через 28 дней неиспользованный остаток раствора следует выбросить.

Приготовленный концентрат нельзя замораживать. Допускается использование в качестве растворителя трастузумаба 440 мг стерильной воды для инъекций (без консерванта). В этом случае концентрат желательно использовать сразу после приготовления.

При необходимости раствор может храниться не более 24 ч при температуре +2 – +8 °С. **Приготовленный концентрат нельзя замораживать.**

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

2.2. Трастузумаб для подкожного введения

Противоопухолевое действие

Адьювантная терапия HER2+ рака молочной железы

Терапия метастатического HER2+ рака молочной железы

Терапия HER2+ метастатического рака желудка

Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения.

Состав

1 флакон содержит:

активное 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.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

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.

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 забора в шприц лекарственный препарат сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 48 часов при температуре +2 – +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. 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.

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, кровоподтеков, болезненности и уплотнений. Для подкожного введения других препаратов следует использовать другие места введения.

Флакон с препаратом используется только однократно.

Особые указания

В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, курс терапии препаратом трастузумаб может быть продолжен после снижения дозы хи-

миотерапии 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.

Условия хранения

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

Не замораживать. 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 $+2 - +8^{\circ}\text{C}$ и в течение 6 часов при комнатной температуре (максимально $+30^{\circ}\text{C}$) 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.

2.3. Трастузумаб эмтанзин

Трастузумаб эмтанзин представляет собой конъюгат гуманизированного моноклонального антитела (IgG1) к рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2-го 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.

Противоопухолевое действие

Терапия раннего HER2+ рака молочной железы.

Терапия метастатического HER2+ рака молочной железы.

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.

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.

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование препарата и номер серии. Замена трастузумаба эмтанзина другим препаратом биологического происхождения должна быть согласована с лечащим врачом.

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 непереносимой 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.

Длительность терапии

У пациентов с ранним раком молочной железы терапию препаратом трастузумаб эмтанзин следует продолжать в течение 14 циклов или до рецидива заболевания или непереносимой токсичности.

У пациентов с метастатическим раком молочной железы терапию препаратом трастузумаб эмтанзин следует продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Подготовка к введению

Трастузумаб эмтанзин вводят только внутривенно капельно!

Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

Внимание! 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 с диаметром пор 0,2–0,22 мкм.

В случае использования 0,45% раствора натрия хлорида применение встроенного инфузионного фильтра из полиэфир-сульфона 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 слегка 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 – +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 эмтанзина, по следующей формуле:

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

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!**

Коррекция дозы

Возможными мерами по устранению симптомов нежелательных реакций являются снижение дозы, временный перерыв в лечении или полное прекращение терапии препаратом трастузумаб эмтанзин. Соответствующие рекомендации приведены ниже в таблицах.

Если дозу препарата трастузумаб эмтанзин пришлось снизить, то при последующих введениях увеличивать ее нельзя.

В таблице 1 рассмотрена схема снижения дозы препарата трастузумаб эмтанзин.

Таблица 1. Схема снижения дозы препарата трастузумаб эмтанзин

Правила снижения дозы (начальная доза 3,6 мг/кг)	Рекомендуемая доза
1 снижение дозы	3 мг/кг
2 снижение дозы	2,4 мг/кг
Необходимость дальнейшего снижения дозы	полностью прекратить терапию

В таблице 2 представлены рекомендации по коррекции дозы препарата трастузумаб эмтанзин.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы

Нежелательная реакция	Тяжесть	Изменение терапии
Коррекция дозы при метастатическом раке молочной железы		
Повышение активности печеночных аминотрансфераз (АЛТ/АСТ)	2-я степень (> 2,5 – ≤ 5 × ВГН)	Продолжить терапию без изменения дозы
	3-я степень (> 5 – ≤ 20 × ВГН)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤ 2 степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1)
	4-я степень (> 20 × ВГН)	Прекратить терапию
Гипербилирубинемия	2-я степень (> 1,5 – ≤ 3 × ВГН)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤ 1 степени, затем возобновить лечение в той же дозе
	3-я степень (> 3 – ≤ 10 × ВГН)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤ 1 степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1).
	4-я степень (> 10 × ВГН)	Прекратить терапию
Лекарственное поражение печени	Активность печеночных аминотрансфераз в сыворотке крови > 3 × ВГН при общем билирубине > 2 × ВГН	Полностью прекратить терапию при отсутствии другой возможной причины повышения активности ферментов печени и показателя билирубина, например, при метастазах в печень или сопутствующем приеме препарата
Узловая регенеративная гиперплазия	Любая степень	Полностью прекратить терапию

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы (продолжение)

Нежелательная реакция	Тяжесть	Изменение терапии
Коррекция дозы при метастатическом раке молочной железы		
Тромбоцитопения	3-я степень (25000 – < 50000/мм ³)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤ 1 степени (показатель тромбоцитов ≥ 75000/мм ³), затем возобновить лечение в той же дозе
	4-я степень (< 25000/мм ³)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤ 1 степени (показатель тромбоцитов ≥ 75000/мм ³), затем снизить дозу (см. таблицу 1)
Дисфункция левого желудочка	Симптоматическая застойная сердечная недостаточность	Прекратить терапию
	ФВЛЖ < 40 %	Прервать терапию. Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели. При подтверждении ФВЛЖ < 40 % прекратить терапию
	ФВЛЖ 40–45% и снижение ≥ 10 % по сравнению с исходным значением	Прервать терапию. Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели. Если ФВЛЖ не восстановилась до значений в пределах 10 % по сравнению с исходным значением, прекратить терапию
	ФВЛЖ 40–45% и снижение < 10 % по сравнению с исходным значением	Продолжить терапию. Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели
	ФВЛЖ > 45 %	Продолжить терапию
Токсичность со стороны легких	Интерстициальная болезнь легких или пневмонит	Полностью прекратить терапию
Периферическая невропатия	3–4-я степень	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤ 2 степени
Коррекция дозы при раннем раке молочной железы		
Повышение активности АЛТ	2–3-я степень (> 3,0 – ≤ 20 × ВГН в день планового введения)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤ 1 степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1)
	4-я степень (> 20 × ВГН в любое время)	Прекратить терапию
Повышение активности АСТ	2-я степень (> 3,0 – ≤ 5 × ВГН в день планового введения)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤ 1 степени, затем возобновить лечение в той же дозе
	3-я степень (> 5,0 – ≤ 20 × ВГН в день планового введения)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤ 1 степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1)
	4-я степень (> 20 × ВГН в любое время)	Прекратить терапию
Гипербилирубинемия	Общий билирубин > 1,0 – ≤ 2,0 × ВГН в день планового введения	Прервать терапию до снижения показателя общего билирубина ≤ 1,0 × ВГН, затем снизить дозу (см. табл. 1)
	Общий билирубин > 2,0 × ВГН в любое время	Прекратить терапию
Узловая регенеративная гиперплазия	Любая степень	Полностью прекратить терапию

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы (продолжение)

Нежелательная реакция	Тяжесть	Изменение терапии
Коррекция дозы при метастатическом раке молочной железы		
Тромбоцитопения	2–3-я степень в день планового введения (25000 – < 75000/мм ³)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤ 1 степени (показатель тромбоцитов ≥ 75000/мм ³), затем возобновить лечение в той же дозе. Если пациенту требуется отложить введение 2 раза из-за тромбоцитопении, следует рассмотреть сниженные дозы (см. таблицу 1)
	4-я степень в любое время (< 25000/мм ³)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤ 1 степени (показатель тромбоцитов ≥ 75000/мм ³), затем снизить дозу (см. таблицу 1)
Дисфункция левого желудочка	ФВЛЖ < 45 %	Прервать терапию. Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели. При подтверждении ФВЛЖ < 45 % прекратить терапию
	ФВЛЖ 45 – < 50 % и снижение ≥ 10 % по сравнению с исходным значением*	Прервать терапию. Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели. Если ФВЛЖ сохраняется на уровне < 50 % и не восстановилась до значений в пределах < 10 % по сравнению с исходным значением, прекратить терапию
	ФВЛЖ 45 – < 50 % и снижение < 10 % по сравнению с исходным значением*	Продолжить терапию. Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели
	ФВЛЖ ≥ 50 %	Продолжить терапию
Сердечная недостаточность	Симптоматическая застойная сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка 3–4-й степени или сердечная недостаточность 3–4-й степени или сердечная недостаточность 2 степени с одновременным показателем ФВЛЖ < 45 %	Прекратить терапию
Периферическая невропатия	3–4-я степень	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤ 2 степени
Токсичность со стороны легких	Интерстициальная болезнь легких или пневмонит	Полностью прекратить терапию
Пневмонит, связанный с лучевой терапией	2-я степень	Прекратить терапию, если явление не разрешилось после стандартного лечения
	3–4-я степень	Прекратить терапию

* Перед началом терапии препаратом трастузумаб эмтанзин

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Отдельные исследования взаимодействия с другими ЛС не проводили.

Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента СYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир,

нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) и трастузумаба эмтанзина из-за возможного увеличения экспозиции и токсических проявлений DM1 (компонент трастузумаба эмтанзина). Следует рассмотреть альтернативное ЛС, 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 ингибитора изофермента CYP3A4 из кровотока (приблизительно 3 T_{1/2} ЛС – 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 трастузумаба эмтанзина 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 сопровождалось 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 терапии трастузумабом эмтанзином следует прервать до полного разрешения симптомов.

При возобновлении введения 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.

Особые указания

Препарат трастузумаб эмтанзин должен назначаться только при наличии опухолевой гиперэкспрессии белка HER2, определенной методом иммуногистохимической реакции (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации in situ (FISH или SISH).

Нарушения со стороны легких

При применении препарата трастузумаб эмтанзин зарегистрированы случаи ИБЛ, в частности пневмонита. Некоторые из них приводили к развитию острого респираторного дистресс-синдрома или летальному исходу. Симптомы ИБЛ включают одышку, кашель, повышенную утомляемость и инфильтраты в легких.

Терапию препаратом трастузумаб эмтанзин следует полностью прекратить, если диагностирована ИБЛ или пневмонит.

У пациентов с одышкой в покое, вызванной прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией, повышен риск развития нарушений со стороны легких.

Гепатотоксичность

Гепатотоксичность препарата трастузумаб эмтанзин в основном проявлялась в бессимптомном повышении активности aminотрансфераз 1–4-й степени, для которого характерен эффект накопления.

Отмечены также случаи серьезных гепатобилиарных нарушений, в частности УРГ, а также фатального лекарственно-индуцированного поражения печени. Сопутствующие заболевания, а также одновременное применение препаратов с установленным риском токсического воздействия на печень являются возможными дополнительными факторами риска. Следует оценивать функцию печени перед началом терапии, а также перед каждым последующим введением препарата трастузумаб эмтанзин.

У пациентов с увеличенной активностью АЛТ перед началом лечения (например, при наличии метастазов в печени), повышен риск развития гепатотоксичности 3–5-й степени тяжести или увеличения показателей функции печени.

Терапию препаратом трастузумаб эмтанзин следует полностью прекратить в случае повышения активности aminотрансфераз в сыворотке крови $> 3 \times$ ВГН при общем билирубине $> 2 \times$ ВГН.

УРГ (узловая регенеративная гиперплазия) — редкое заболевание печени, при котором в результате доброкачественной трансформации паренхимы в печени образуются множественные мелкие регенераторные узлы. УРГ может быть причиной портальной гипертензии нецирротического генеза. Диагноз УРГ должен быть подтвержден результатами гистологического исследования.

Диагностика УРГ должна быть проведена у всех пациентов с клиническими симптомами портальной гипертензии и/или данными КТ печени, свидетельствующими о развитии цирроза, при нормальной активности aminотрансфераз и отсутствии иных проявлений цирроза. Терапию препаратом трастузумаб эмтанзин следует полностью прекратить, если у больного диагностирована УРГ.

Дисфункция левого желудочка

На фоне терапии препаратом трастузумаб эмтанзин повышается риск развития дисфункции левого желудочка. Регистрировались случаи ФВЛЖ $< 40\%$, что свидетельствует о возможном риске развития симптоматической застойной сердечной недостаточности.

Факторами риска развития кардиологических нежелательных явлений, выявленных в клинических исследованиях трастузумаба в адъювантной терапии, были: возраст > 50 лет, низкое значение ФВЛЖ перед началом лечения ($< 55\%$), низкое значение ФВЛЖ до или после адъювантной терапии паклитакселом, предшествующее или одновременное применение гипотензивных препаратов, предшествующая терапия антрациклинами и высокий ИМТ (> 25 кг/м²).

Перед назначением препарата трастузумаб эмтанзин, а также на протяжении терапии с рекомендуемой частотой 1 раз в 3 месяца следует проводить стандартное кардиологическое обследование, включая эхокардиографию или радиоизотопную вентрикулографию.

Не изучались эффективность и безопасность лечения препаратом трастузумаб эмтанзин у пациентов с ФВЛЖ $< 50\%$ перед назначением терапии, с ХСН в анамнезе, одышкой в покое, вызванной прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией, при серьезных нарушениях сердечного ритма, требующих лекарствен-

ной терапии, с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией, которые развились в течение 6 месяцев до начала лечения.

В случае развития дисфункции левого желудочка следует отложить введение препарата трастузумаб эмтанзин или полностью отменить терапию.

Инфузионные реакции

У пациентов, у которых предшествующую терапию трастузумабом пришлось полностью прекратить по причине развития инфузионных реакций, безопасность и эффективность препарата трастузумаб эмтанзин не установлены.

В ходе лечения препаратом трастузумаб эмтанзин, в особенности во время первой инфузии, следует тщательно наблюдать за пациентом на предмет развития инфузионных реакций.

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 препаратом трастузумаб эмтанзин 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 препаратом трастузумаб эмтанзин следует полностью отменить.

Реакции гиперчувствительности

У пациентов, у которых предшествующую терапию трастузумабом пришлось полностью прекратить по причине развития реакций гиперчувствительности, безопасность и эффективность препарата трастузумаб эмтанзин не установлены.

В ходе лечения препаратом трастузумаб эмтанзин 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.

В случае возникновения реакций гиперчувствительности/анафилаксии следует незамедлительно начать соответствующие мероприятия, используя необходимые лекарственные препараты и оборудование для оказания неотложной помощи.

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 препаратом трастузумаб эмтанзин следует полностью отменить.

Кровотечения

При применении препарата трастузумаб эмтанзин зарегистрированы случаи кровотечений различной локализации, в т. ч. в ЦНС, дыхательной системе, желудочно-кишечном тракте.

Отдельные случаи закончились летальным исходом.

В отдельных случаях пациенты на фоне приема препарата трастузумаб эмтанзин также получали терапию антикоагулянтами, антитромбоцитарными средствами или имели

тромбоцитопению, при этом у некоторых пациентов известных дополнительных факторов риска не было.

В случаях, когда одновременное применение указанных ЛС с препаратом трастузумаб эмтанзин необходимо по медицинским показаниям, следует соблюдать осторожность, а также проводить дополнительный мониторинг.

Тромбоцитопения

Сообщалось о частых случаях снижения количества тромбоцитов при применении препарата трастузумаб эмтанзин. Тромбоцитопения являлась наиболее частой причиной прекращения терапии.

Во время лечения следует тщательно наблюдать за пациентами, у которых количество тромбоцитов составляет $< 100000/\text{мм}^3$, а также за пациентами, получающими лечение антикоагулянтами (например, варфарин, гепарин, в т.ч. низкомолекулярные гепарины). Рекомендуется оценивать количество тромбоцитов перед каждым введением препарата трастузумаб эмтанзин. Эффективность и безопасность терапии препаратом трастузумаб эмтанзин у пациентов с количеством тромбоцитов $< 100000/\text{мм}^3$ перед назначением терапии не установлены. В случае развития тромбоцитопении 3-й и более степени тяжести ($< 50000/\text{мм}^3$) терапию препаратом трастузумаб эмтанзин следует прервать до разрешения симптомов и достижения состояния, соответствующего 1-й степени тяжести ($\geq 75000/\text{мм}^3$).

Нейротоксичность

Зарегистрированы случаи периферической нейропатии, большинство из которых имели 1-ю степень тяжести.

В большинстве случаев наблюдалась периферическая сенсорная нейропатия. Эффективность и безопасность препарата трастузумаб эмтанзин не изучены у пациентов с периферической нейропатией ≥ 3 -й степени тяжести на момент назначения препарата. Лечение препаратом трастузумаб эмтанзин следует прервать в случае развития периферической нейропатии 3-й или 4-й степени тяжести до полного разрешения симптомов и достижения состояния, соответствующего ≤ 2 -й степени тяжести. Необходимо проводить регулярный медицинский осмотр на предмет развития признаков или симптомов нейротоксичности.

Показатель общего состояния (PS) по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) ≥ 2

Эффективность и безопасность применения препарата трастузумаб эмтанзин у пациентов с ECOG PS ≥ 2 не установлены ввиду недостаточного количества данных.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние трастузумаба эмтанзина на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не изучалось. При развитии некоторых нежелательных реакций, в частности, повышенной утомляемости, головной боли, головокружения и затуманивания зрения, а также инфузионных реакций, следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

Условия хранения

Хранить при температуре $+2 - +8$ °C. Хранить в недоступном для детей месте.

2.4. Пертузумаб

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 антителозависимой 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.

Противоопухолевое действие

Адьювантная, неоадьювантная терапия HER2+ рака молочной железы.

Метастатический или местно-рецидивирующий HER2+ рака молочной железы.

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.

Правила приготовления и особенности введения препарата

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. 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 $+2 - +8^{\circ}\text{C}$, 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 (ИХ) и/или степень амплификации $\geq 2,0$ по результатам гибридации *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!

Пертузумаб несовместим 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.

Нагрузочная доза пертузумаба составляет 840 мг в виде 60-минутной внутривенной капельной инфузии. Далее через 3 недели и затем 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.

Препараты пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел должны применяться только последовательно.

Препараты 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 средствами

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

Особые указания

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

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности лечение пертузумабом следует прекратить.

Снижение дозы пертузумаба не рекомендуется.

Пертузумаб следует отменить в случае, если отменено лечение трастузумабом. При отмене доцетаксела лечение пертузумабом и трастузумабом можно продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Снижение дозы трастузумаба не рекомендуется.

Требуется осторожность при снижении ФВЛЖ до уровня < 50% на фоне предшествующей адъювантной терапии трастузумабом; предшествующем лечении антрациклинами или предшествующей лучевой терапии на область грудной клетки; состояниях, которые способны нарушать функцию левого желудочка; при нарушениях функции почек.

ФВЛЖ следует оценить перед применением пертузумаба и регулярно (например, каждые 3 месяца) определять на фоне лечения для того, чтобы убедиться, что ФВЛЖ находится в пределах нормальных значений, установленных в данном учреждении. Если ФВЛЖ составляет менее 40% или 40–45% при снижении на $\geq 10\%$ от исходного уровня до лечения, применение пертузумаба и трастузумаба следует приостановить. Если после повторной оценки, проведенной в период приблизительно 3 недель, ФВЛЖ не улучшится или произойдет ее дальнейшее снижение, следует рассмотреть вопрос об отмене пертузумаба и трастузумаба, если только не будет решено, что преимущества их применения для конкретного пациента превосходят риск.

При введении пертузумаба следует тщательно наблюдать за пациентом на протяжении первой инфузии и в течение 60 мин после ее окончания, а также на протяжении последующих инфузий и в течение 30 мин после их окончания. При развитии клинически значимой реакции на инфузию следует замедлить скорость инфузии или прервать ее и провести соответствующие лечебные мероприятия. Тщательное наблюдение за пациентом и оценка его состояния рекомендуются до полного разрешения симптомов. У пациентов с тяжелыми инфузионными реакциями следует оценить необходимость полной

отмены пертузумаба, с учетом степени тяжести наблюдавшейся реакции и характера ответа на лечение, назначенного в связи с нежелательной реакцией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не изучалось. При развитии некоторых нежелательных реакций, в частности, головокружения, следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

Условия хранения

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

2.5. Бевацизумаб

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 месяцев индукции.

Противоопухолевое действие

Рецидивный или метастатический HER2-негативный рак молочной железы

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.

Способ применения и дозы

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

Фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

Необходимое количество препарата 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.

Длительность инфузии

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.

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 несовместим 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 трахеозофагеального свища или свища любой локализации 4-й 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-й или 4-й 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 возникала 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, образова-

ние 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 в 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.

Если пациенту устанавливается порт-система, наблюдается большой риск расхождения швов послеоперационной раны (малая хирургическая операция), поэтому интервал между имплантацией порт-системы и введением бевацизумаба рекомендуется сделать не менее 14 дней.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не изучалось. При развитии некоторых нежелательных реакций, в частности, головокружения, следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

Условия хранения

Хранить при температуре +2 – +8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить приготовленный раствор можно не более 24 часов при температуре от +2 до +8 °С, если разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях. Химическая и физическая стабильность приготовленного раствора сохраняются в течение 48 часов при температуре от +2 до +30 °С в 0,9% растворе натрия хлорида.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Причина разработки препаратов данной группы связана с необходимостью повысить эффективность специфического противоопухолевого иммунного ответа, а также достижениями в понимании механизмов развития толерантности иммунной системы по отношению к опухолевым клеткам. В норме толерантность иммунной системы необходима для предупреждения развития аутоиммунных реакций и повреждения собственных тканей и органов. Важным звеном в этой системе являются молекулы «контрольных точек» или «чек-пойнтов», которые тормозят иммунный ответ. Одной из самых изученных в настоящий момент контрольных точек регуляции иммунного ответа является сигнальный путь запрограммированной клеточной смерти PD-1 (programmed cell death-1).

PD-1 (известный также как CD279) – рецептор, активация которого приводит к развитию программируемой клеточной гибели Т-лимфоцитов (апоптозу), что также ведет к толерантности иммунной системы и ускользанию опухолевых клеток от иммунного ответа. Лигандами PD-1 являются PD-L1 и PD-L2. При раке молочной железы была показана эффективность препарата анти PD-L1 – атезолизумаб.

3.1. Атезолизумаб

Представляет собой 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.

Противоопухолевое действие

1 линия метастатического или рецидивирующего HER2 отрицательного рака молочной железы.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 флакон содержит:

активное вещество: атезолизумаб 1200 мг;

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

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата атезолизумаб составляет:

– 840 мг в виде внутривенной инфузии каждые 2 недели, или

– 1200 мг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели, или

– 1680 мг в виде внутривенной инфузии каждые 4 недели.

Препарат атезолизумаб необходимо вводить только в виде внутривенной инфузии.

Первую дозу препарата атезолизумаб необходимо вводить в течение 60 минут.

При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.

Правила приготовления и хранения раствора для инфузий

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

1) Отобрать 20 мл препарата атезолизумаб из флакона.

2) Развести препарат в инфузионном пакете из поливинил-хлорида (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.

3) Инфузионный пакет осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая при этом пенообразования. Приготовленный раствор для инфузий должен использоваться сразу после его приготовления.

4) Раствор для парентерального введения 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 инфузии должен быть использован сразу после приготовления. В исключительных случаях готовый раствор может храниться не более 24 часов при температуре +2 – +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

Препарат атезолизумаб совместим с инфузионными пакетами с контактирующей поверхностью 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, полибутилена или полиэфируретана.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

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

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Информация о передозировке препарата отсутствует.

Особые указания

С осторожностью: нарушение функции печени средней (концентрация билирубина $> 1,5\text{--}3,0 \times$ ВГН и любая активность АСТ) или тяжелой (концентрация билирубина $> 3,0 \times$ ВГН и любая активность АСТ) степеней тяжести; аутоиммунные заболевания; нарушение функции почек тяжелой степени тяжести.

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

Необходимо тщательно отслеживать возникновение признаков и симптомов гепатита. Следует мониторировать активность АСТ, АЛТ и уровень билирубина до начала терапии и периодически в ходе лечения. У пациентов с отклонениями функциональных показателей печени (ФПП), выявленными на исходном уровне, следует рассмотреть вопрос о про-

ведении соответствующего лечения. 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.

При развитии диареи или колита 4-й степени тяжести (жизнеугрожающей), следует оказать неотложную помощь, а терапию атезолизумабом отменить и не возобновлять в дальнейшем.

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.

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 ГКС. 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 развитии сахарного диабета 1 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.

За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков и симптомов менингита или энцефалита, симптомов моторной и сенсорной невропатии, развития острого панкреатита.

Пропуск в плановом введении

При пропуске в плановом введении препарата атезолизумаб необходимо в кратчайшие сроки ввести препарат в рекомендуемой дозе. График введений препарата атезолизумаб должен быть скорректирован с целью поддержания 3-недельного интервала между введениями.

Коррекция дозы

Снижение дозы препарата атезолизумаб не рекомендуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние препарата атезолизумаб на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не изучалось.

Условия хранения

При температуре $+2 - +8$ °C в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛИНЗАВИСИМЫХ КИНАЗ 4 И 6

Циклинзависимые киназы (CDK) представляют собой серин/треониновые киназы, каталитическая активность которых регулируется взаимодействием с циклинами и ингибиторами CDK. CDK являются ключевыми регуляторными ферментами, участвующими в пролиферации клеток посредством регулирования контрольных точек клеточного цикла и событий транскрипции в ответ на внеклеточные и внутриклеточные сигналы. Неудивительно, что нарушение регуляции CDK является признаком рака, а ингибирование конкретных членов считается привлекательной целью в терапии рака. При раке молочной железы (РМЖ) двойные ингибиторы CDK4/6, палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб были одобрены для лечения прогрессирующего или метастатического гормоночувствительного рака молочной железы.

4.1. Палбоциклиб

Палбоциклиб — высокоселективный, обратимый низкомолекулярный ингибитор циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6.

Циклин D1 и киназы CDK4/6 входят в состав сигнальных путей, которые активируют пролиферацию клеток. Ингибируя CDK4/6, палбоциклиб подавляет пролиферацию клеток путем блокировки перехода клетки из G1-фазы в S-фазу клеточного цикла. Испытание палбоциклиба на панели линий клеток рака молочной железы с установленными молекулярными профилями показало высокую эффективность против люминальных типов рака молочной железы, в частности против ER-положительного рака молочной железы.

Увеличение задержки пролиферации линий ER-положительных клеток рака молочной железы, обработанных палбоциклибом и антиэстрогенными средствами, сопровождается усилением старения клеток, что приводит к длительной блокировке клеточного цикла после удаления палбоциклиба и увеличению размера клеток, связанному с фенотипом старения.

Противоопухолевое действие

Рак молочной железы гормон-позитивный, HER2-, в качестве иницирующей терапии, основанной на гормонах, либо при прогрессировании.

Лекарственная форма

Капсулы твердые желатиновые, с крышечкой и корпусом светло-оранжевого цвета и с надписями белого цвета: «PBC 75» на корпусе и «Pfizer» на крышечке; содержимое капсулы — порошок от почти белого до желтого цвета.

Состав

активное вещество: палбоциклиб — 75 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 111,55 мг, лактозы моногидрат — 55,775 мг, карбоксиметилкрахмал натрия — 16,2 мг, кремния диоксид коллоидный — 6,075 мг, магния стеарат — 5,4 мг.

Состав корпуса желатиновой капсулы: желатин — 35,46 мг, краситель железа оксид красный — 0,05 мг, краситель железа оксид желтый — 0,39 мг, титана диоксид — 0,7 мг.

Состав крышечки желатиновой капсулы: желатин — 23,64 мг, краситель железа оксид красный — 0,04 мг, краситель железа оксид желтый — 0,26 мг, титана диоксид — 0,46 мг.

Состав чернил: шеллак — 51,99 %, титана диоксид — 30 %, изопропанол — 14 %, аммиака раствор 28 — 2 %, пропиленгликоль — 1 %, бутанол — 1 %, симетикон — 0,01 %.

Способ применения и дозы

Внутрь в дозе 125 мг внутрь 1 раз/сут ежедневно на протяжении 21 дня с последующим перерывом в течение 7 дней. Полный цикл терапии составляет 28 дней. Рекомендуемую дозу ингибитора ароматазы следует принимать одновременно.

В случае возникновения нежелательных реакций, а также при нарушениях функции печени требуется коррекция режима дозирования.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Палбоциклиб метаболизируется в основном изоферментом CYP3A и сульфотрансферазой SULT2A1.

Палбоциклиб при ежедневном приеме в дозе 125 мг и достижении равновесного состояния у человека обладает слабым, зависящим от времени, ингибирующим действием на CYP3A. При одновременном многократном применении мощного ингибитора изофермента CYP3A (*интраконазола* в дозе 200 мг/сут) и палбоциклиба в дозе 125 мг однократно наблюдалось повышение AUC_{inf} при C_{max} палбоциклиба в плазме крови на 87 % и 34 % соответственно по сравнению с однократным приемом палбоциклиба в дозе 125 мг. Следует избегать одномоментного применения палбоциклиба и мощных ингибиторов CYP3A (например, *кларитромицина, индинавира, итраконазола, кетоконазола, лопинавира/ритонавира, нефазодона, нелфинавира, позаконазола, ритонавира, саквинавира, теллапревира, телитромицина и вориконазола*).

Во время терапии палбоциклибом следует избегать употребления *грейпфрута* или грейпфрутового сока.

При необходимости одновременного применения палбоциклиба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A следует уменьшить дозу палбоциклиба.

Следует избегать одновременного применения мощных индукторов изофермента CYP3A (например, *фенитоина, рифампина, карбамазепина, энзалутамида, фенобарбитала, препаратов зверобоя*).

Может потребоваться снижение дозы чувствительных субстратов CYP3A с узким терапевтическим индексом (например, *алфентанила, циклоспорина, дигидроэрготамина, эрготамина, эверолимуса, фентанила, пимозиды, хинидина, сиролимуса и такролимуса*), поскольку палбоциклиб может повышать их экспозицию.

В исследовании лекарственного взаимодействия с участием здоровых добровольцев однократный прием палбоциклиба в дозе 125 мг на фоне многократного приема ингибитора протонного насоса (ИПН) рабепразола во время еды приводил к снижению C_{max} палбоциклиба на 80 % и снижению AUC_{inf} на 62 % по сравнению с однократным приемом палбоциклиба в виде монотерапии.

Вследствие этого следует избегать одновременного приема палбоциклиба с ИПН.

По причине менее выраженного влияния антагонистов H₂-рецепторов и местных антацидов на pH желудочного сока по сравнению с ИПН считается, что влияние препаратов этих классов, снижающих уровень кислотности, на экспозицию палбоциклиба при сочетании с приемом пищи будет минимальным.

Влияние палбоциклиба на другие лекарственные средства

Палбоциклиб при ежедневном приеме в дозе 125 мг слабо, обратимо ингибирует изофермент CYP3A. Одновременный прием мидазолама с многократными дозами палбоциклиба приводил к повышению AUC и C мидазолама на 61 % и 37 % соответственно по сравнению с приемом мидазолама в виде монотерапии.

Следует уменьшить дозу препаратов с узким терапевтическим индексом (таких, как альфентанил, циклоспорин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus и такролимус), поскольку палбоциклиб может увеличить их содержание.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Антидот палбоциклиба неизвестен. В случае передозировки необходимо оказание общей поддерживающей терапии.

Особые указания

До начала терапии, в начале каждого цикла, на 15-й день первых 2-х циклов, а также по клиническим показаниям необходимо проводить контроль общего анализа крови. При развитии нейтропении 3-й или 4-й степени рекомендуется временно прекратить терапию, снизить дозу палбоциклиба или отложить новый цикл терапии на более позднее время.

Лечащие врачи должны проинформировать пациентов о необходимости безотлагательно сообщать о любых случаях лихорадки.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Пациенты, испытывающие усталость во время лечения, должны быть осмотрительными при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше +30 °С.

4.2. Рибоциклиб

Противоопухолевое средство, селективный ингибитор циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6. Эти киназы активизируются при образовании комплекса с D-циклинами и играют основную роль в сигнальных путях, регулирующих клеточный цикл и пролиферацию клеток. Комплекс циклин D-CDK4/6 регулирует прогрессию клеточного цикла путем фосфорилирования белка ретинобластомы (pRb).

In vitro рибоциклиб подавлял фосфорилирование белка Rb, что приводило к остановке клеточного цикла в фазе G1 и снижению пролиферации клеток в клеточных линиях рака молочной железы.

In vivo монотерапия рибоциклибом в хорошо переносимых дозах вызывала регрессию опухоли, коррелируя с ингибированием фосфорилирования белка Rb. В исследованиях *in vivo* с использованием моделей с полученным от пациента ксенотрансплантатом рака молочной железы положительного по рецепторам эстрогена комбинация рибоциклиба и ингибиторов ароматазы (например, летрозол) приводила к более выраженному ингибированию опухолевого роста по сравнению с каждым препаратом в отдельности. После прекращения применения лекарственного средства возобновление опухолевого роста отмечалось через 33 дня. Кроме того, оценивалась противоопухолевая активность комбинации рибоциклиба в сочетании с фулвестрантом в исследованиях *in vivo* у иммунодефицитных мышей, несущих ксенотрансплантаты эстроген-обогащенного рака молочной железы ZR751. Комбинация рибоциклиба и фулвестранта приводила к полному ингибированию опухолевого роста.

Противоопухолевое действие

Гормонозависимый и отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенный или метастатический рак молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом у женщин в качестве начальной гормональной терапии или у женщин, получавших гормональную терапию ранее.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка содержит:

активное вещество: рибоциклиб 200 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гидролаза низкоазмещенная, кросповидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза для приема внутрь составляет 600 мг 1 раз в сутки последовательно в течение 21 дня, с последующим перерывом в приеме в течение 7 дней. Полный цикл составляет 28 дней.

Одновременно следует принимать фулвестрант в дозе 500 мг внутримышечно в дни 1, 15, 29 и затем раз в месяц, либо летрозол в дозе 2,5 мг/сут или другой ингибитор ароматазы 1 раз в сутки в течение всего 28-дневного цикла.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Метаболизм рибоциклиба осуществляется преимущественно посредством изофермента CYP3A. *In vivo* рибоциклиб представляет собой зависимый от времени ингибитор изофермента CYP3A. Поэтому лекарственные препараты, которые влияют на ферментативную активность изофермента CYP3A, способны изменять фармакокинетику рибоциклиба.

Следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие лекарственные средства: *кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол*. При невозможности избежать одновременного приема лекарственного средства с мощным ингибитором изофермента CYP3A, следует снизить дозу рибоциклиба до 200 мг.

Пациента следует проинформировать о необходимости избегать употребления в пищу *грейпфрутов* или грейпфрутового сока и всех продуктов, известных как ингибиторы изофермента CYP3A и способных увеличивать воздействие рибоциклиба.

Следует избегать одновременного применения мощных индукторов изофермента CYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие лекарственные средства: *фенитоин, рифампицин, карбамазепин и зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)*.

При одновременном применении у здоровых добровольцев субстрата изофермента CYP3A4 *мидазолама* с многократными дозами лекарственного средства (400 мг) экспозиция мидазолама увеличивается на 280% (в 3,8 раза) по сравнению с приемом только мидазолама. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении лекарственного средства и субстратов изофермента CYP3A с узким терапевтическим индексом. Может потребоваться уменьшение дозы чувствительного субстрата изофермента CYP3A с узким терапевтическим индексом, включая (но не ограничиваясь) следующими препаратами: *алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, зверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус*, так как рибоциклиб обладает способностью увеличивать их экспозицию.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Сообщения о случаях передозировки рибоциклиба у человека ограничены.

Лечение: в случае передозировки показана поддерживающая и симптоматическая терапия.

Особые указания

У пациентов, получающих рибоциклиб в сочетании с ингибитором ароматазы/фулвестрантом (+/- ГнРГ) в клинических исследованиях III фазы, наиболее частой НЛР была нейтропения (73,7%), и снижение количества нейтрофилов (на основании лабораторных данных) 3 или 4 степени отмечалось у 58,4% пациентов. Среди пациентов, у которых наблюдалась нейтропения 2, 3 или 4 степени в клинических исследованиях III фазы, медиана времени до развития нейтропении 2, 3 или 4 степени составляла 16 дней. Медиана времени до разрешения нейтропении >3 степени (до нормализации или уменьшения до <3 степени) составляла 12 дней в группе лечения лекарственным средством в любой исследуемой комбинации. Тяжесть нейтропении зависела от концентрации. У пациентов, получающих рибоциклиб в клинических исследованиях III фазы, у 1,4% пациентов отмечалось развитие фебрильной нейтропении. Пациент должен быть в обязательном порядке проинформирован врачом о необходимости срочно сообщать о любых случаях повышения температуры тела.

Перед началом терапии следует выполнить ОАК. Необходим контроль ОАК каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов и затем в соответствии с клиническими показаниями.

При тяжелой нейтропении может потребоваться временная отмена приема лекарственного средства, уменьшение дозы или полная отмена. У пациентов с развитием нейтропении 1 или 2 степени коррекция дозы не требуется. У пациентов с развитием нейтропении 3 степени без лихорадки следует временно отменить применение до восстановления до <2 степени и затем возобновить в той же дозе. При повторном развитии нейтропении 3 степени без лихорадки следует временно отменить применение лекарственного средства до восстановления показателя, затем возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня. У пациентов с фебрильной нейтропенией 3 степени (АЧН от 500 до <1000/мм³ с единственным эпизодом лихорадки >+38,3 °С (или) выше +38 °С в течение более 1 часа и/или с одновременным развитием инфекции), или у пациентов с развитием нейтропении 4 степени применение следует временно отменить до восстановления нейтропении <2 степени, затем следует возобновить в дозе, уменьшенной до следующего уровня.

В клинических исследованиях III фазы наблюдалось повышение активности трансаминаз. Сообщалось об увеличении активности АЛТ (9,7% против 1,5%) и активности АСТ (6,7% против 2,1%) 3 или 4 степени в группах пациентов, получающих рибоциклиб в сочетании с любой исследуемой комбинацией и в группе плацебо в сочетании с любой исследуемой комбинацией соответственно.

ФТП следует проводить до начала терапии лекарственным средством. Контроль ФТП проводят каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, в начале каждого из последующих 4 циклов, и затем в соответствии с клиническими показаниями.

При выраженном повышении активности трансаминаз может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена.

В исследованиях III фазы обзор данных ЭКГ пациентов с распространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших терапию данным лекарственным средством в сочетании с любой исследуемой комбинацией, показал, что у 14 пациентов (1,3%) значение QTcF после исходного уровня составляло >500 мсек, у 59 пациентов

(5,6%) отмечалось увеличение интервала QTcF > 60 мсек от исходного уровня. О случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» не сообщалось.

Тамоксифен способствует риску удлинения интервала QTcF, что может вносить вклад в значение интервала QTcF при приеме комбинации рибоциклиба с тамоксифеном. Отмечалось увеличение интервала QTcF > 60 мсек от исходного уровня у 6/90 (6,7%) пациентов в группе плацебо в комбинации с тамоксифеном, у 14/87 (16,1%) пациентов в группе рибоциклиба в сочетании с тамоксифеном и у 18/245 (7,3%) пациентов в группе рибоциклиба в сочетании с нестероидными ингибиторами ароматазы.

До начала лечения необходимо провести ЭКГ. Лечение рибоциклибом следует начинать только у пациентов с продолжительностью QTcF менее 450 мсек. Повторную ЭКГ требуется проводить приблизительно на 14 день первого цикла и в начале второго цикла, затем в соответствии с клиническими показаниями.

Следует проводить соответствующий контроль содержания электролитов (включая содержание калия, кальция, фосфатов и магния) в сыворотке крови до начала лечения, в начале первых 6 циклов и затем в соответствии с клиническими показаниями. Перед началом и в течение терапии рибоциклибом необходимо провести коррекцию любых изменений содержания электролитов.

Следует избегать применения лекарственного средства у пациентов с наличием или значительным риском удлинения интервала QTc, включая: синдром удлинения интервала QT; неконтролируемое или клинически значимое заболевание сердца, в том числе недавно перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия и брадиаритмия; изменения содержания электролитов.

Следует избегать применения рибоциклиба с лекарственными средствами, которые способны удлинять интервал QTc и/или являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A, так как это может привести к клинически значимому удлинению интервала QTcF. При выявлении удлинения интервала QT может потребоваться временная отмена приема, уменьшение дозы или полная отмена лекарственного средства. На основании клинического исследования III фазы рибоциклиб не рекомендовано принимать в комбинации с тамоксифеном по причине значимого повышения тамоксифен-опосредованного риска удлинения интервала QTcF.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и/или механизмами, учитывая возможность развития повышенной утомляемости во время применения лекарственного средства.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте не выше +25 °С.

4.3. Абемациклиб

Абемациклиб является ингибитором циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6). Эти киназы активируются при связывании с D-циклинами. При раке молочной железы с положительным статусом эстрогеновых рецепторов (ER+) комплекс циклин D1 и CDK4/6 способствует фосфорилированию белка ретинобластомы (Rb), прогрессированию клеточного цикла и пролиферации клеток. Длительное воздействие абемациклиба в условиях *in vitro* ингибирует фосфорилирование Rb и блокирует прогрессирование клеточного

цикла из фазы G1 в фазу S, что приводит к старению и апоптозу. В моделях ксенотрансплантата рака молочной железы абемациклиб ежедневно непрерывно вводили в клинически значимых концентрациях в качестве монотерапии или в сочетании с антиэстрогенами, что приводило к уменьшению размера опухоли.

Противоопухольное действие

Лечение положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору ЭФР человека 2-го типа (HER2-) распространенного или метастатического рака молочной железы:

- в комбинации с первой линией эндокринной терапии ингибитором ароматазы;
- в комбинации с фулвестрантом, назначаемым в качестве первой или второй линии эндокринной терапии;
- в качестве монотерапии у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии и одной или двух линий предшествующей химиотерапии по поводу метастатической стадии заболевания.

Лекарственная форма

Таблетки 50 мг: овальные светло-оранжевого цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «50» на другой.

Таблетки 100 мг: овальные от белого до почти белого цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «100» на другой.

Таблетки 150 мг: овальные желтого цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «150» на другой.

Таблетки 200 мг: овальные светло-оранжевого цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «200» на другой.

Состав

1 таблетка содержит:

активное вещество: абемациклиб 50/100/150/200 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза 102 — 49,00/98,00/147,00/196,00 мг; микрокристаллическая целлюлоза 101 — 14,00/28,00/42,00/56,00 мг; лактозы моногидрат — 14,00/28,00/42,00/56,00 мг; кроскармеллоза натрия — 7,00/14,00/21,00/28,00 мг; кремния диоксид — 2,00/4,00/6,00/8,00 мг; натрия стеарилфумарат — 4,00/8,00/12,00/16,00 мг.

Способ применения и дозы

В составе комбинированной терапии с фулвестрантом или ингибитором ароматазы рекомендуемая доза препарата абемациклиба составляет 150 мг внутрь 2 раза в день.

Следует обратиться к инструкции по медицинскому применению ингибитора ароматазы для получения информации о рекомендуемой дозе препарата.

Рекомендуемая доза фулвестранта составляет 500 мг в 1-й, 15-й и 29-й дни цикла и далее 1 раз в месяц. Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению фулвестранта. При комбинированной терапии препаратом абемациклиба и фулвестрантом в соответствии с существующими стандартами клинической практики женщинам в пери- и пременопаузе следует пройти курс лечения агонистом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 и абемациклиба отмечалось увеличение концентрации абемациклиба в плазме крови. У пациентов с рас-

пространенным и/или метастатическим раком одновременное применение ингибитора изофермента СУР3А4 *кларитромицина* увеличивало экспозицию абемациклиба в плазме крови в 3,4 раза и сочетанную свободную экспозицию абемациклиба и его активных метаболитов с поправкой на активность в плазме крови — в 2,5 раза.

Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента СУР3А4 и абемациклиба. Если сопутствующая терапия ингибиторами изофермента СУР3А4 необходима, следует уменьшить дозу абемациклиба и далее тщательно проводить мониторинг токсичности. Примеры сильных ингибиторов изофермента СУР3А4 включают (но не ограничиваются) *кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, позаконазол и вориконазол*. Следует избегать употребления *грейпфрутов* или грейпфрутового сока.

Коррекция дозы не требуется у пациентов, получающих терапию умеренными или слабыми ингибиторами изофермента СУР3А4. Однако следует проводить мониторинг признаков токсичности.

Индукторы изофермента СУР3А4

Одновременное применение сильного индуктора изофермента СУР3А4 *рифампицина* и абемациклиба приводило к снижению концентрации абемациклиба в плазме крови на 95% и свободной концентрации абемациклиба и его активных метаболитов с поправкой на активность в плазме крови — на 77% на основании показателя $AUC_{0-\infty}$. Следует избегать одновременного применения абемациклиба с сильными индукторами изофермента СУР3А4, включая (но не ограничиваясь) *карбамазепин, фенитоин, рифампицин и зверобой продырявленный* ввиду риска снижения эффективности абемациклиба.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Антидоты абемациклиба неизвестны. В случае передозировки следует проводить общую симптоматическую терапию.

Особые указания

При нейтропении 3 или 4 степени тяжести рекомендуется коррекция дозы.

Сообщалось о случаях летального исхода у < 1% пациентов. Пациентам следует незамедлительно сообщать обо всех случаях лихорадки лечащему врачу.

Сообщалось о случаях развития инфекции легких у пациентов без сопутствующей нейтропении. Сообщалось о случаях летального исхода у < 1% пациентов. Необходимо следить за признаками и симптомами развития инфекции и, в случае необходимости, провести соответствующую терапию, следуя существующим стандартам лечения. Необходимо контролировать симптомы развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и, в случае необходимости, провести соответствующую терапию, следуя существующим стандартам лечения. В зависимости от степени повышения активности АЛТ или АСТ может потребоваться коррекция дозы. Эпизоды диареи могут приводить к дегидратации. При первых признаках жидкого стула следует начать прием противодиарейных препаратов, таких как лоперамид, увеличить потребление жидкости и сообщить о проблеме лечащему врачу.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациентам, у которых при приеме абемациклиба возникают нежелательные явления со стороны нервной системы, следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте не выше +25 °С.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФОСФАТИДИЛИНОЗИТОЛ-3-КИНАЗЫ

Фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) представляют собой семейство ферментов, участвующих в клеточных функциях, таких как рост, пролиферация, дифференцировка, подвижность, выживаемость и внутриклеточный транспорт, которые, в свою очередь, участвуют в развитии рака. Сигнальный путь PI3K играет важную роль во многих клеточных процессах и часто изменяется при раке молочной железы, что приводит к увеличению роста опухоли и снижению выживаемости. Был разработан низкомолекулярные ингибитор, нацеленный на подавление сигнального пути PI3K.

5.1. Алпелисиб

Алпелисиб — ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), специфично подавляющий PI3K α . По данным исследований *in vitro* и *in vivo*, активирующие мутации в гене PIK3CA, кодирующем каталитическую α -субъединицу PI3K, ведут к активации PI3K α и Akt-зависимой передачи сигнала, трансформации клеток и развитию опухолей.

В клеточных линиях рака молочной железы алпелисиб подавлял фосфорилирование мишеней PI3K, в т.ч. Akt, и демонстрировал активность в клеточных линиях, несущих мутацию PIK3CA. *In vivo* алпелисиб ингибировал PI3K/Akt-зависимую передачу сигнала и подавлял рост опухоли у животных с ксенотрансплантатами опухолей, в т.ч. с ксенотрансплантатами рака молочной железы.

Показано, что ингибирование PI3K на фоне терапии алпелисибом усиливает транскрипцию эстрогенового рецептора (ER) в клетках рака молочной железы. В исследованиях на животных с ксенотрансплантатами опухолей, состоящих из клеток ER-положительного рака молочной железы, несущих мутацию PIK3CA, показано, что комбинация алпелисиба и фулвестранта обладает более выраженным противоопухолевым действием по сравнению с каждым из препаратов в отдельности.

Противоопухолевое действие

В комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с гормонопозитивным, отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена PIK3CA (PIK3CA+) с прогрессированием заболевания во время или после проведения режимов эндокринной терапии.

Лекарственная форма

Таблетки 50 мг: круглые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета, без риса, с гравировкой «L7» на одной стороне и «NVR» на другой стороне.

Таблетки 150 мг: овальные двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, бледно-красного цвета, без риса, с гравировкой «UL7» на одной стороне и «NVR» на другой стороне. **Таблетки 200 мг:** овальные двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, светло-красного цвета, без риса, с гравировкой «YL7» на одной стороне и «NVR» на другой стороне.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активные вещества: алпелисиб — 50,00 мг, 150,00 мг и 200,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (PH 102, PH 101), маннитол, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), гипромеллоза, магния стеарат.

пленочная оболочка: премикс оболочки черный: гипромеллоза, железа оксид черный (E172), макрогол 4000, тальк; премикс оболочки красный: гипромеллоза, железа оксид красный (E172), макрогол 4000, тальк; премикс оболочки белый: гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 4000, тальк.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата алпелисиб составляет 300 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до возникновения непереносимых токсических явлений. Пациенты должны принимать препарат алпелисиб примерно в одно и то же время ежедневно.

Таблетки препарата алпелисиб следует проглатывать целиком (не разжевывать, не разламывать и не делить перед проглатыванием). Не следует принимать поврежденные таблетки (разломанные, с трещинами или другими признаками повреждения).

При пропуске очередной дозы препарата алпелисиб ее следует принять сразу же после приема пищи в течение 9 часов после обычного приема препарата. При пропуске дозы более чем на 9 часов необходимо пропустить дозу в этот день. Следующую назначенную дозу необходимо принять в обычное время. При возникновении рвоты у пациента после применения препарата алпелисиб не следует принимать дополнительную дозу препарата в этот день, необходимо возобновить стандартный режим дозирования на следующий день в обычное время. При одновременном приеме с препаратом алпелисиб рекомендуемая доза фулвестранта составляет 500 мг внутримышечно в дни 1-й, 15-й и 29-й, и затем спустя 1 раз в месяц. Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению фулвестранта.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Индукторы изофермента CYP3A4

Применение алпелисиба одновременно с мощными индукторами изофермента CYP3A4 может приводить к снижению концентрации алпелисиба в плазме крови и снижению его активности. Следует избегать применения алпелисиба одновременно с мощными индукторами изофермента CYP3A4.

Ингибиторы BCRP

Применение алпелисиба одновременно с ингибитором BCRP может приводить к увеличению концентрации алпелисиба в плазме крови и увеличению риска его токсического действия. Следует избегать применения ингибиторов BCRP у пациентов, получающих терапию алпелисибом. При невозможности использовать альтернативные средства на фоне применения алпелисиба в комбинации с ингибиторами BCRP следует тщательно контролировать усиление нежелательных реакций.

Лекарственные препараты, концентрация в плазме которых может изменяться под действием алпелисиба

Субстраты изофермента CYP3A4

Применение алпелисиба одновременно с субстратами изофермента CYP2C9 (например, *варфарин*) может приводить к снижению концентрации таких препаратов в плазме крови. Следует тщательно контролировать состояние пациентов, получающих алпелисиб одновременно с субстратами изофермента CYP2C9, так как концентрации последних в плазме крови могут снижаться, приводя к снижению их активности.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Сообщения о случаях передозировки препаратом алпелисиб в клинических исследованиях ограничены, максимальная доза составляла до 450 мг/сут. НЛР, возникшие в случае передозировки, соответствовали изученному профилю безопасности. В случае передозировки показана соответствующая симптоматическая терапия. Антидот к препарату алпелисиб отсутствует.

Особые указания

Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции)

У пациентов, получавших препарат алпелисиб в клинических исследованиях, отмечались выраженные реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и анафилактический шок), которые проявляются, в том числе, одышкой, чувством приливов, сыпью, лихорадкой или тахикардией. Частота возникновения реакций гиперчувствительности степени 3 и 4 составляла 0,7%. У пациентов с выраженными реакциями гиперчувствительности терапия препаратом алпелисиб должна быть прекращена окончательно. Необходимо немедленно начать соответствующую терапию.

Тяжелые кожные реакции

У пациентов, получавших препарат алпелисиб в клинических исследованиях, описаны тяжелые кожные реакции, в том числе синдром Стивенса–Джонсона и многоформная экссудативная эритема. Синдром Стивенса–Джонсона и многоформная экссудативная эритема были описаны в 0,4% и 1,1% случаев соответственно. У пациентов с синдромом Стивенса–Джонсона, многоформной экссудативной эритемой или токсическим эпидермальным некролизом в анамнезе не следует начинать терапию препаратом алпелисиб. Пациентам необходимо сообщить о характерных проявлениях тяжелых кожных реакций (например, о продромальных проявлениях, включающих лихорадку, гриппоподобные симптомы, появление язвочек на слизистых оболочках или прогрессирующие кожные высыпания). При возникновении признаков тяжелых кожных реакций терапию препаратом алпелисиб следует прервать до выявления причины их возникновения, рекомендуется консультация дерматолога. При подтверждении наличия синдрома Стивенса–Джонсона, токсического эпидермального некролиза или многоформной экссудативной эритемы терапию препаратом алпелисиб следует окончательно прекратить. У пациентов с тяжелыми кожными реакциями в анамнезе не следует возобновлять терапию препаратом алпелисиб. Если вышеуказанные заболевания подтверждены не были, возможно прерывание терапии, снижение дозы или прекращение терапии.

Гипергликемия

У пациентов, получавших препарат алпелисиб, отмечались случаи тяжелой гипергликемии, включая кетоацидоз. Гипергликемия была описана у 64,8% пациентов, получавших препарат алпелисиб. Имеются данные о развитии гипергликемии 3 степени (ГПН > 250–500 мг/дл) или 4 (ГПН > 500 мг/дл) у 33% и 3,4% пациентов соответственно, в клиническом исследовании III фазы. Кетоацидоз отмечался у 0,7% пациентов. Среди пациентов с гипергликемией степени ≥ 2 (ГПН 160–250 мг/дл) медиана времени до первого выявления составила 15 дней (диапазон: 5–517 дней) по данным лабораторных исследований. Из 187 участников с гипергликемией 163 (87%) пациента получали гипогликемическую терапию, 142 из 187 (76%) пациента получали метформин в качестве монотерапии или в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. Для пациентов с гипергликемией степени ≥ 2 , у которых степень выраженности симптомов уменьшилась по крайней мере на 1, медиана времени до улучшения, считая от даты первого

эпизода, составила 8 дней (диапазон: от 2 до 65 дней). У 96% пациентов с повышенным уровнем ГПН, которые продолжали получать фулвестрант после отмены препарата алпелисиб (52/54), значение ГПН вернулось к исходному уровню. До начала применения препарата алпелисиб следует определить значения ГПН и уровень HbA1c (гликированного гемоглобина), а также оптимизировать уровень глюкозы в сыворотке крови. После начала терапии препаратом алпелисиб уровень глюкозы и/или ГПН следует контролировать по крайней мере один раз в неделю на протяжении первых 2 недель, а затем не реже одного раза в 4 недели и по клиническим показаниям. Уровень HbA1c следует контролировать каждые 3 месяца и по клиническим показаниям. Если у пациента после начала терапии препаратом алпелисиб возникла гипергликемия, уровень глюкозы сыворотки крови и/или ГПН следует контролировать по клиническим показаниям и не реже 2 раз в неделю до тех пор, пока уровень глюкозы в крови или ГПН не нормализуются. На фоне применения гипогликемических препаратов уровень глюкозы в сыворотке крови или ГПН следует продолжать определять не реже 1 раза в неделю на протяжении 8 недель, а затем 1 раз в 2 недели и по клиническим показаниям. Необходима консультация специалиста, имеющего опыт лечения гипергликемии, относительно изменения образа жизни пациента. Безопасность препарата алпелисиб у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа или неконтролируемым сахарным диабетом 2-го типа не установлена, поскольку такие пациенты не включались в исследование. Пациенты, в анамнезе у которых имелся сахарный диабет 2-го типа, включались в исследование. Таким пациентам может потребоваться более интенсивная гипогликемическая терапия. Необходимо тщательно контролировать состояния пациентов с сахарным диабетом. В зависимости от выраженности гипергликемии может потребоваться временная отмена препарата алпелисиб, уменьшение его дозы или его окончательная отмена. Необходимо сообщить пациентам о характерных проявлениях гипергликемии (например, выраженной жажде, учащенном мочеиспускании или увеличенном объеме мочи, а также повышении аппетита с потерей веса).

Влияние на управление транспортными средствами

Не проводилось исследований для определения влияния препарата алпелисиб на способность управлять транспортными средствами, механизмами. При необходимости выполнения подобных действий необходимо соблюдать осторожность, так как препарат алпелисиб способен вызывать тошноту, рвоту и головную боль.

Условия хранения

При температуре не выше +30 °С в защищенном от влаги месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Гормоны и антагонисты гормонов широко используются в лечении гормоночувствительного рака молочной железы. Механизм действия гормональных препаратов связан с непосредственным влиянием на опухолевые клетки через специфические рецепторы, либо опосредованно через изменение синтеза и экспрессии гормонов. Стероидные гормоны угнетают пролиферацию опухоли в молочной железе. К гормональным препаратам, используемым при гормоночувствительном раке молочной железы, относятся прогестины (медроксипрогестерона ацетат, мегестрол), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (тамоксифен, торемифен), селективные инактиваторы эстрогеновых рецепторов (фулвестрант), суперагонисты рилизинггормона гонадотропных гормонов гипофиза (гозерелин, бусерелин, лейпролерин, трипторелин) и ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол, эксеместан).

6.1. Агонисты гонадотропин–рилизинг–гормона

6.1.1. Гозерелин

Синтетический аналог природного ГнРГ. При постоянном применении ингибирует выделение гипофизом ЛГ и ФСГ, что ведет к снижению в крови концентраций тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин. Данный эффект обратим после отмены терапии. В начале лечения временно увеличивает концентрацию тестостерона в сыворотке крови у мужчин и эстрадиола у женщин. У мужчин к 21 дню после введения содержание тестостерона (а у женщин — эстрадиола) снижается до кастрационного уровня и стабильно остается сниженным при условии проведения повторных инъекций каждые 28 дней; при этом наблюдается симптоматическое улучшение у мужчин при опухолях предстательной железы, а у женщин при гормонозависимых формах рака молочной железы, эндометриоза и фибром матки. В отношении гормонозависимых опухолей оказывает противоопухолевое, антиандрогенное действие, подавляет секрецию ЛГ, вызывает фармакологическую кастрацию сроком до 3 лет. Терапевтический эффект (снижение концентрации тестостерона до кастрационного уровня) отмечается в течение 2–4 недель лечения и сохраняется на протяжении всего периода терапии.

Противоопухолевое действие

Рак молочной железы (в репродуктивном возрасте или в перименопаузе).

Лекарственная форма

Имплант в шприце–аппликаторе — белые или почти белые кусочки твердого полимерного материала цилиндрической формы, допускается наличие вкраплений.

Состав

1 имплант содержит:

активное вещество: гозерелин 3,6 мг;

вспомогательные вещества: сополимер D,L-молочной и гликолевой кислот — до 18 мг. 3,6 мг — шприцы (1) — пакеты (1) — пачки картонные.

Способ применения и дозы

Применяют в виде депо-формы по 3,6 мг каждые 28 дней или 10,8 мг каждые 12 недель. Лечение доброкачественных гинекологических заболеваний следует проводить только в течение 6 мес. Повторные курсы проводить не рекомендуют в связи с риском

развития потери части минеральных компонентов и уменьшения плотности костной ткани. Вводят подкожно в переднюю брюшную стенку. При необходимости можно провести местное обезболивание.

При применении у пациентов с нарушениями функции почек или печени, а также лицам пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Лекарственное взаимодействие гозерелина не описано.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Случаи передозировки у человека немногочисленны. В случае непреднамеренного введения гозерелина ранее запланированного времени или в более высокой дозе не отмечалось клинически значимых нежелательных реакций. Лечение: симптоматическая терапия.

Особые указания

Следует иметь в виду, что в начале лечения повышение частоты обострения заболевания вследствие увеличения концентрации тестостерона в сыворотке крови увеличивает риск возникновения обструкции мочевыводящих путей и сдавления спинного мозга при метастазах (необходимо проводить систематический контроль состояния в течение первого месяца терапии, включая определение в сыворотке крови концентрации тестостерона, антигена предстательной железы, активности кислой фосфатазы). Применение агонистов ЛГРФ у женщин может вызвать деминерализацию костей. После отмены терапии возможно прогрессивное восстановление плотности костной ткани. На фоне лечения возрастает тонус шейки матки, могут возникнуть трудности при расширении шейки матки.

У женщин репродуктивного возраста следует исключить возможную беременность до начала лечения. Во время терапии необходимо использовать эффективные негормональные методы контрацепции до тех пор, пока не возобновятся менструации

Влияние на управление транспортными средствами

Не влияет или незначительно влияет на способность к управлению транспортными средствами.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше +25 °С.

6.1.2. Бусерелин

Синтетический аналог природного ГнРГ. Бусерелин конкурентно связывается с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови. Применение в терапевтических дозах в течение 12–14 дней приводит к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза, ингибируя, таким образом, выделение ЛГ и ФСГ. В результате происходит подавление синтеза половых гормонов, что проявляется снижением концентрации эстрадиола в плазме крови до постклимактерических значений у женщин и снижением содержания тестостерона до посткастрационного уровня у мужчин.

Противоопухолевое действие

Рак молочной железы (в репродуктивном возрасте или в перименопаузе).

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия белого или со слабым желтоватым оттенком цвета, в виде порошка;

приложенный растворитель — бесцветная прозрачная жидкость; восстановленная суспензия — гомогенная, белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета.

Состав

1 флакон содержит:

активное вещество: бусерелина ацетат 3,93 мг, что соответствует содержанию бусерелина 3,75 мг;

вспомогательные вещества: сополимер DL-молочной и гликолевой кислот — 200 мг, маннитол — 85 мг, кармеллоза натрия — 30 мг, полисорбат 80 — 2 мг.

Растворитель: раствор маннита 0,8% д/и — 2 мл.

Способ применения и дозы

При гормонозависимом раке предстательной железы, раке молочной железы — 3,75 мг внутримышечно каждые 4 недели.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Одновременное применение бусерелина-депо с препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

При одновременном применении бусерелин может снижать эффективность гипогликемических средств.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

В настоящее время о случаях передозировки препаратом бусерелин-депо не сообщалось.

Особые указания

Женщины

Пациентки с какой-либо формой депрессии в период лечения препаратом бусерелин-депо должны находиться под тщательным наблюдением врача. Индукцию овуляции следует проводить под строгим медицинским наблюдением. В начальной стадии лечения препаратом возможно развитие кисты яичника.

До начала лечения препаратом рекомендуется исключить беременность и прекратить прием гормональных контрацептивов, однако в течение первых двух месяцев применения препарата необходимо применять другие (негормональные) методы контрацепции.

Мужчины

С целью эффективной профилактики возможных побочных эффектов в первую фазу действия препарата необходимо применение антиандрогенов за 2 недели до первой инъекции бусерелина-депо и в течение 2 недель после первой инъекции.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и скорости психомоторных реакций.

Влияние на управление транспортными средствами

Не влияет или незначительно влияет на способность к управлению транспортными средствами.

Условия хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от +8 до +25°C.

6.1.3. Лейпрорелин

Лейпрорелин имеет бóльшую активность, чем естественный гормон. Взаимодействует с рецепторами гонадорелина в гипофизе, вызывает их кратковременную стимуляцию с последующей длительной десенситизацией. Обратимо угнетает секрецию ЛГ и ФСГ, снижает уровни тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин. После однократной внутримышечной инъекции в течение первых 7 дней содержание половых гормонов повышается (физиологическая реакция), к 21–28 дню — снижается ниже исходного: концентрация тестостерона у мужчин достигает посткастрационного уровня, концентрация эстрадиола у женщин достигает уровня в постменопаузе или при овариэктомии. Последующее ежемесячное введение поддерживает низкий уровень половых гормонов в крови, вызывает регресс гормонозависимых опухолей (рак предстательной железы, фибромиома матки), способствует излечению эндометриоза. После прекращения введения физиологическая секреция гормонов восстанавливается.

Противоопухолевое действие

Рак молочной железы (в репродуктивном возрасте или в перименопаузе).

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия.

Состав

1 двухкамерный шприц

Камера с лиофилизатом содержит:

активное вещество: лейпрорелина ацетат 7,5 мг;

вспомогательные вещества: растворитель ПЛГХ 117 мг.

Способ применения и дозы

Внутримышечно или подкожно (раствор для инъекций готовят *ex tempore*) 1 раз в 1–3 месяца (депо-форма): при раке предстательной железы — 3,75 или 7,5 мг; при фибромиоме матки и эндометриозе — 3,75 мг; женщинам репродуктивного возраста первую инъекцию проводят на 3-й день менструации; курс — не более 6 месяцев.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Исследований по изучению взаимодействия с другими препаратами не проводилось.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Случаев передозировки у людей не имеются. В случае передозировки — симптоматическое лечение.

Особые указания

С осторожностью применять у пациентов пожилого возраста, при недостаточности функции почек, обусловленной компрессией спинного мозга или сужением мочеиспускательного канала, а также у больных с высоким риском появления этих осложнений.

На фоне применения лейпрорелина возможно сохранение менструальной функции.

У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь, при лечении лейпрорелином повышается риск развития остеопороза.

Влияние на управление транспортными средствами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия хранения

При температуре от +2 до +8°C.

6.1.4. Трипторелин

Синтетический аналог ГнРГ. После начального кратковременного повышения уровня гонадотропинов вызывает десенситизацию гонадотропной функции гипофиза и подавление секреции ЛГ и ФСГ. После продолжительной стимуляции (постоянная концентрация трипторелина в крови) гипофиз становится нечувствительным к действию ГнРГ. В результате снижается уровень гонадотропинов в крови, что приводит к снижению уровня половых гормонов до посткастрационного или менопаузного уровня. Описанные эффекты являются обратимыми.

Подавление промежуточных эндогенных пиков ЛГ позволяет повысить качество фолликулогенеза, при этом увеличивается количество созревающих фолликулов, и как следствие — повышается вероятность беременности за цикл.

Противоопухолевое действие

Рак молочной железы (в репродуктивном возрасте или в перименопаузе).

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением, порошок (ломкий лиофилизат) или уплотненная в таблетку пористая масса белого или почти белого с желтоватым оттенком цвета.

Состав

В 1 флаконе содержится:

активное вещество: трипторелина ацетат 3,92 мг, что соответствует содержанию трипторелина 3,75 мг;

вспомогательные вещества: сополимер D,L-молочной и гликолевой кислот (1:1) — 200 мг, D-маннитол — 85 мг, кармеллоза натрия — 30 мг, полисорбат 80 — 2 мг.

Способ применения и дозы

Внутримышечно, подкожно, по 3,75 мг каждые 28 дней (у женщин — начиная с 3-го дня менструации), в течение не более чем 6 месяцев.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Не рекомендуется назначать трипторелин одновременно с препаратами, повышающими концентрацию пролактина в плазме крови, так как данные препараты уменьшают число рецепторов ГнРГ в гипофизе.

Рекомендуется принятие специальных мер предосторожности и проведение контроля концентрации половых гормонов в плазме крови при применении трипторелина в комбинации с препаратами, которые влияют на секрецию гипофизом гонадотропинов.

Длительная андрогенная депривация может удлинять интервал QT. Необходимо проводить оценку соотношения риск/польза перед назначением трипторелина пациентам с синдромом врожденного удлиненного интервала QT, с электролитными нарушениями или хронической сердечной недостаточностью, или пациентам, принимающим лекарственные препараты, способные удлинить интервал QT, или лекарственные препараты, которые могут вызвать развитие двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии, такие как антиаритмические лекарственные препараты классов IA (например, хинидин, дизопирамид) и III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и т. п.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

В случае передозировки необходимо немедленно прекратить лечение трипторелином и провести соответствующую симптоматическую терапию.

Особые указания

Побочное действие имеет обратимый характер.

Перед началом терапии следует полностью исключить наличие беременности.

Менструация обычно наступает через 3 месяца после последней инъекции депонированной формы, но в некоторых случаях позже.

В процессе терапии следует регулярно контролировать уровень половых стероидных гормонов в плазме (у мужчин и женщин), а также размер миомы (в т. ч. с помощью УЗИ). Следует иметь в виду, что непропорционально быстрое уменьшение объема матки, по сравнению с размерами миомы, в некоторых случаях может являться причиной кровотечения и сепсиса.

Для предотвращения гиперстимуляции следует тщательно контролировать рост фолликулов и лютеиновую фазу, особенно при поликистозе яичников. В течение первого месяца терапии женщины должны применять негормональные контрацептивные средства.

У мужчин в начале лечения возможно повышение уровня тестостерона в плазме, поэтому в течение 1-й недели терапии рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациента и, при необходимости, симптоматическая терапия.

Влияние на управление транспортными средствами

Нет данных о влиянии на способность управления транспортными средствами.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте не выше +25 °С.

6.2. Ингибиторы ароматазы

6.2.1. Анастрозол

Анастрозол проявляет активность в отношении эстрогенозависимых опухолей молочной железы у женщин в постменопаузном периоде. Андростендион — основной источник циркулирующих эстрогенов у женщин в постменопаузе, в периферических тканях превращается в эстрон, а затем в эстрадиол, этот процесс происходит при участии фермента ароматазы. Механизм действия анастрозола связан с ингибированием ароматазы (селективный нестероидный ингибитор) в периферических тканях, в т. ч. жировой, что приводит к уменьшению количества эстрадиола.

Противоопухолевое действие

Рак молочной железы гормоноположительный.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые двояковыпуклые, на одной стороне таблетки имеется гравировка «A1»; на поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

Состав

В 1 таблетке содержится:

активное вещество: анастрозол — 1 мг;

вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 3 мг, лактозы моногидрат — 68,75 мг, повидон К30 — 1,5 мг, магния стеарат — 0,75 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый (03B58625)–2,25 мг [гипромеллоза-2910 (E464), титана диоксид (E171), макрогол-400].

Способ применения и дозы

Внутрь. Проглотить таблетку целиком, запивая водой. Рекомендуется принимать препарат в одно и то же время.

Взрослые, включая пожилых: по 1 мг внутрь 1 раз в сутки длительно.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Клинически значимое лекарственное взаимодействие при приеме анастрозола одновременно с другими часто назначаемыми препаратами отсутствует.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы: разовая доза анастрозола, которая могла бы привести к симптомам, угрожающим жизни, не установлена.

Лечение: специфического антидота не существует; в случае передозировки лечение должно быть симптоматическим. Можно индуцировать рвоту, если больной находится в сознании. Может быть проведен диализ. Рекомендуется общая поддерживающая терапия, наблюдение за больным и контроль функции жизненно важных органов и систем.

Особые указания

У женщин с рецептороотрицательной опухолью к эстрогенам эффективность анастрозола не была продемонстрирована, кроме тех случаев, когда имелся предшествующий положительный клинический ответ на тамоксифен.

В случае сомнений в гормональном статусе пациентки менопауза должна быть подтверждена определением половых гормонов в сыворотке крови.

Нет данных о применении анастрозола у пациентов с тяжелой степенью нарушений функции печени или у пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин).

Препараты, содержащие эстрогены, не должны назначаться одновременно с анастрозолом, так как эти препараты будут нивелировать его фармакологическое действие. Снижая концентрацию циркулирующего эстрадиола, анастрозол может вызывать снижение минеральной плотности костной ткани.

У пациенток, страдающих остеопорозом или имеющих риск развития остеопороза, минеральная плотность костной ткани должна оцениваться методом денситометрии в начале лечения и в динамике. При необходимости должны быть начаты лечение или профилактика остеопороза под тщательным наблюдением врача.

Неизвестно, улучшает ли анастрозол результаты лечения при совместном использовании с химиотерапией.

При сохранении метроррагии на фоне лечения необходима консультация гинеколога.

Влияние на управление транспортными средствами и механизмами

Некоторые побочные действия анастрозола, такие как астения и сонливость, могут отрицательно влиять на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В этой связи рекомендуется при появлении этих симптомов соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Условия хранения

Препарат хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше +25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

6.2.2. Летрозол

Летрозол является нестероидным ингибитором ароматазы — фермента, при участии которого происходит синтез эстрогенов у женщин в постменопаузном периоде. Ароматаза способствует превращению андрогенов, синтезирующихся в надпочечниках (в первую очередь андростендиона и тестостерона), в эстрон и эстрадиол. Торможение активности ароматазы реализуется путем конкурентного связывания с субъединицей этого фермента — гемом цитохрома P450, что приводит к снижению биосинтеза эстрогенов во всех тканях, в т. ч. в тканях эстрогензависимых опухолей.

Противоопухолевое действие

Гормоноположительный рак молочной железы.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, вид на поперечном разрезе — белого цвета.

Состав

В 1 таблетке содержится:

активное вещество: летрозол — 2,5 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: опадрай II-85F32444 желтый (поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид, макрогол, алюминиевый лак красителя хинолиновый желтый, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид черный).

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки ежедневно, длительно.

В качестве продленной адъювантной терапии лечение должно продолжаться в течение 5 лет (не дольше 5 лет).

При появлении признаков прогрессирования заболевания прием летрозола следует прекратить.

В неoadъювантном (предоперационном периоде) режиме лечение летрозолом следует продолжать в течение 4–8 месяцев для достижения оптимального сокращения размеров опухоли. При недостижении адекватного ответа опухоли на лечение прием летрозола следует прекратить, необходимо решать вопрос о хирургическом или других видах лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Летрозол метаболизируется преимущественно в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450. На системную элиминацию летрозола могут оказывать влияние лекарственные препараты, воздействующие на данные изоферменты.

Метаболизм летрозола демонстрирует низкое сродство с изоферментом CYP3A4, так как данный изофермент в обычных клинических ситуациях в концентрациях, в 150 раз превышающих равновесные значения летрозола в плазме крови, не обладает способностью подавлять метаболизм летрозола.

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2A6 способны снижать метаболизм летрозола, тем самым повышая его концентрацию в сыворотке крови. Одновременное применение мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми

являются, например, *кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин*; для изофермента CYP2A6 — *метоксален*) может привести к увеличению экспозиции летрозола. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозола и мощных ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2A6.

Индукторы изофермента CYP3A4 и CYP2A6 способны повышать метаболизм летрозола, тем самым снижая его концентрацию в сыворотке крови. Одновременное применение индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, *фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный*) может привести к снижению экспозиции летрозола; для изофермента CYP2A6 — индукторы не известны.

Одновременное применение летрозола (в дозе 2,5 мг) и *тамоксифена* в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозола в сыворотке крови в среднем на 38%. Клинических данных о влиянии на эффективность и безопасность применения летрозола после назначения тамоксифена нет.

In vitro летрозол ингибирует изофермент CYP2A6 цитохрома P450 и незначительно изофермент CYP2C19. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозола и лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, выведение которых зависит преимущественно от изофермента CYP2C19 (например, *фенитоин, клопидогрел*).

При одновременном применении летрозола с *циметидином* (известным неспецифическим ингибитором изоферментов CYP2C19 и CYP3A4) и *варфарином* (чувствительным субстратом изофермента CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, который часто назначают в качестве сопутствующей терапии пациенткам, принимающим летрозол) клинически значимого взаимодействия не наблюдается.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Имеются отдельные сообщения о передозировке летрозола.

Лечение: какие-либо специфические методы лечения неизвестны. Показана симптоматическая терапия.

Особые указания

Пациентки с тяжелыми нарушениями функции печени должны находиться под постоянным наблюдением.

Нет данных о применении летрозола у пациенток с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин. Перед началом применения препарата летрозол у таких пациенток следует тщательно оценить соотношение между потенциальным риском и ожидаемым эффектом лечения.

Так как летрозол применяют только у пациенток в постменопаузе, в случае невыясненного статуса гормональной регуляции репродуктивной системы рекомендовано определить концентрацию ЛГ, ФСГ и/или эстрадиола до начала лечения.

Повышение уровня ФСГ в сыворотке крови приводит к стимуляции роста фолликулов и может вызвать овуляцию, в связи с чем во время терапии летрозолом существует потенциальная возможность наступления беременности у женщин в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде. В таких случаях следует использовать надежные методы контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального уровня у данной категории пациенток.

Существуют данные о развитии остеопороза и/или возникновении переломов костей во время применения летрозола, в связи с чем рекомендуется тщательный контроль со-

стояния костной ткани в течение всего периода применения летрозолола. Рекомендуется избегать одновременного применения летрозолола с тамоксифеном, другими антиэстрогенными и эстрогенсодержащими препаратами, поскольку перечисленные средства могут ослаблять фармакологическое действие летрозолола.

Летрозолол не показан для терапии рака молочной железы, не содержащего рецепторов к стероидным гормонам (эстрогену или прогестерону).

Влияние на управление транспортными средствами

Некоторые побочные действия анастрозолола, такие как общая слабость, головокружение и сонливость, могут отрицательно влиять на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В этой связи рекомендуется при появлении этих симптомов соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Условия хранения

Препарат хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше +25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

6.2.3. Эксеместан

Противоопухолевое средство, ингибитор ароматазы, по структуре сходен с естественным стероидным гормоном андростендионом.

У женщин в постменопаузе эстрогены продуцируются преимущественно путем превращения андрогенов в эстрогены под действием фермента ароматазы в периферических тканях. Механизм действия эксеместана обусловлен необратимым связыванием с активным фрагментом ароматазы, что приводит к инактивации фермента.

Эксеместан не обладает прогестагенной и эстрогенной активностью. При применении в высоких дозах проявляется лишь незначительная андрогенная активность. Не оказывает влияния на биосинтез кортизола и альдостерона в надпочечниках.

Незначительное увеличение уровней ЛГ и ФСГ в сыворотке отмечается даже при низких дозах эксеместана. Этот эффект, однако, является нехарактерным для препаратов данной фармакологической группы. Вероятно, он развивается по принципу обратной связи, на уровне гипофиза: снижение концентрации эстрогенов стимулирует секрецию гонадотропинов в гипофизе также и у женщин в постменопаузе.

Противоопухолевое действие

Гормоноположительный рак молочной железы.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на одной стороне гравировка «25», другая сторона гладкая.

Состав

1 таблетка содержит:

активное вещество: эксеместан — 25 мг;

вспомогательные вещества: маннитол — 40,4 мг, коповидон тип А — 5,3 мг, кросповидон типа А — 3,3 мг, целлюлоза микрокристаллическая силикатированная — 21,3 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 3,7 мг, магния стеарат — 1 мг.

Состав пленочной оболочки: Advantia Prime White 190100BA01 — 3 мг (гипромеллоза 6сР — 1,875 мг, макрогол-400 — 0,375 мг, титана диоксид (Е171) — 0,75 мг).

Способ применения и дозы

При приеме внутрь рекомендуемая доза для взрослых и пациенток пожилого возраста — по 25 мг 1 раз в сутки ежедневно, предпочтительно после приема пищи.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Препараты, содержащие *эстрогены*, при одновременном применении с эксеместаном полностью нивелируют его фармакологическое действие.

До настоящего времени не проводилось исследований взаимодействия эксеместана с другими лекарственными средствами.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Лечение: симптоматическое (специфического антидота нет), регулярный контроль жизненно важных функций и тщательное наблюдение.

Особые указания

Не следует применять у женщин с пременопаузным эндокринным статусом, поскольку оценка эффективности и безопасности препарата у этой категории пациентов не проводилась. В тех случаях, когда необходимость применения клинически обоснована, постменопаузный статус следует подтверждать определением уровня ЛГ, ФСГ и эстрадиола.

У пациенток с исходной лимфопенией повышен риск снижения количества лимфоцитов. Увеличение показателей функциональных печеночных тестов в сыворотке и повышение уровня ЩФ отмечалось преимущественно у пациенток с метастазами в печени и в костях, а также при наличии других поражений печени.

Не рекомендуется применять у детей.

Влияние на управление транспортными средствами

При выполнении работы, связанной с необходимостью концентрации внимания и высокой скорости психомоторных реакций, пациентам следует иметь в виду, что при применении эксеместана возможно появление сонливости и головокружения.

Условия хранения

Препарат хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше +25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

6.3. Антагонисты рецепторов эстрогена

6.3.1. Фулвестрант

Фулвестрант является конкурентным антагонистом рецепторов эстрогенов. По уровню аффинности к рецепторам сопоставим с эстрадиолом. Фулвестрант блокирует трофическое действие эстрогенов, не проявляя собственной эстрогеноподобной активности. Механизм действия связан с подавлением активности и деградацией эстроген-рецепторов.

Также фулвестрант достоверно снижает экспрессию рецепторов прогестерона. Фулвестрант не оказывает стимулирующего эффекта на эндометрий у женщин в постменопаузе. Эффекты длительной терапии фулвестрантом на эндотелий в постменопаузе не установлены. Также нет данных по морфологии эндометрия.

Данных о влиянии длительного применения фулвестранта на костную ткань нет.

Противоопухолевое действие

Рак молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе.

Лекарственная форма

Раствор для внутримышечных инъекций прозрачный, от бесцветного до желтого цвета, вязкий.

Состав

1 шприц (5 мл) содержит:

активное вещество: 250 мг фулвестранта;

вспомогательные вещества: этанол 96% — 100 мг/мл, бензиловый спирт — 100 мг/мл, бензилбензоат — 50 мг/мл, масло касторовое — до 5 мл.

5 мл — шприцы стеклянные (1) в комплекте с запечатанной безопасной стерильной иглой SafetyGlide™ — упаковки ячейковые контурные (1) — пачки картонные.

Способ применения и дозы

Препарат вводят внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.

Для взрослых женщин (включая пожилой возраст) рекомендуемая доза составляет 500 мг 1 раз в месяц. В первый месяц терапии — 500 мг 2 раза в месяц (второе введение — через 2 недели после первого введения препарата).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

По результатам исследования клинического взаимодействия с *мидазолом* фулвестрант не подавляет активность CYP3A4. Данные *in vitro* свидетельствуют, что фулвестрант не влияет на активность CYP1A2, 2C9, 2C19 и 2D6. Возможное подавление активности CYP2A6, 2C8 и 2E1 не оценивалось.

В исследовании клинического взаимодействия с *рифампицином* (индуктор CYP3A4) и *кетоназолом* (ингибитор CYP3A4) не обнаружено клинически значимых изменений клиренса фулвестранта. Поэтому при назначении фулвестранта в комбинации с индукторами или ингибиторами CYP3A4 коррекции дозы не требуется.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Случаи передозировки у человека неизвестны. В экспериментальных исследованиях на животных при введении фулвестранта в высоких дозах наблюдались только эффекты, непосредственно или опосредованно связанные с антиэстрогенной активностью.

В случаях передозировки рекомендуется симптоматическая терапия.

Особые указания

С осторожностью рекомендуется применять фулвестрант у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени.

Рекомендуется соблюдать осторожность при использовании фулвестранта у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин).

Учитывая способ применения препарата, рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата фулвестрант у пациентов со склонностью к кровотечениям, с тромбоцитопенией или у пациентов, принимающих антикоагулянты.

Тромбоэмболии у женщин с распространенным раком молочной железы наблюдаются часто. Это необходимо принимать во внимание при назначении препарата фулвестрант пациентам с риском тромбоэмболии.

Эффекты длительного применения фулвестранта на костную ткань не установлены.

Учитывая механизм действия фулвестранта, нельзя исключить потенциальный риск развития остеопороза.

Фулвестрант нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

Влияние на управление транспортными средствами и механизмами

Влияние препарата фулвестрант на способность управлять автомобилем и другими механизмами незначительно. Пациентам с симптомами астении необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем или другими механизмами.

Условия хранения

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

6.4. Антиэстрогены

6.4.1. Тамоксифен

Тамоксифен обладает комбинированным спектром фармакологического действия — как антагониста, так и агониста эстрогена в различных тканях. У пациентов с раком молочной железы в клетках опухоли тамоксифен главным образом проявляет антиэстрогенное действие, препятствуя связыванию эстрогенов с эстрогеновыми рецепторами. Тамоксифен, а также некоторые его метаболиты конкурируют с эстрадиолом за места связывания с цитоплазматическими рецепторами эстрогена в тканях молочной железы, матки, влагалища, передней доли гипофиза и опухолях с высоким содержанием эстрогена. В противоположность рецепторному комплексу эстрогена рецепторный комплекс тамоксифена не стимулирует синтез ДНК в ядре, а угнетает деление клетки, что приводит к регрессии опухолевых клеток и их гибели.

Противоопухолевое действие

Рак молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в менопаузе.

Лекарственная форма

Таблетки от белого с желтоватым до белого с кремово-желтоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой «10» на одной стороне.

Состав

1 таблетка содержит:

активное вещество: тамоксифена цитрат — 15,2 мг, что эквивалентно содержанию тамоксифена 10 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный — 40 мг, лактозы моногидрат — 40 мг, повидон К30 — 7 мг, магния стеарат — 1 мг, натрия гликолат крахмальный — 10 мг.

Способ применения и дозы

Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, состояния пациента и применяемой схемы противоопухолевой терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

При одновременном применении с антикоагулянтами — *производными кумарина* повышается риск усиления антикоагулянтного действия; с *цитостатиками* — возможно повышение риска тромбообразования.

При одновременном применении с *аллопуринолом* возможно гепатотоксическое действие; с *аминоглутетимидом* — уменьшение концентрации тамоксифена в плазме, по-видимому, вследствие повышения его метаболизма.

У пациентов, получающих тамоксифен, возможно пролонгирование нервно-мышечной блокады, вызванной *атракуриумом*.

При одновременном применении *бромокриптина* возможно усиление допаминергического действия бромокриптина.

У пациентов, получающих тамоксифен, при применении *варфарина* возникает риск развития угрожающей клинической ситуации: возможны пролонгирование протромбинового времени, гематурия, гематома.

При одновременном применении с *митомицином* повышается риск развития гемоли-тикоуремического синдрома.

Эстрогены могут уменьшать терапевтический эффект тамоксифена.

Препараты, снижающие выведение кальция (например, *диуретики тиазидового ряда*), могут увеличивать риск развития гиперкальциемии.

Совместное применение тамоксифена и *тегафура* может способствовать развитию активного хронического гепатита и цирроза печени.

Одновременное применение тамоксифена с другими гормональными препаратами (особенно *эстрогенсодержащими контрацептивами*) приводит к ослаблению специфического действия обоих препаратов.

Возможно снижение плазменной концентрации и клинического эффекта тамоксифена при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, *пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакальцет, бупропион, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина*).

Не следует применять тамоксифен одновременно с *анастрозолом*, поскольку он может ослабить фармакологическое действие последнего.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Острая передозировка у человека не наблюдалась. Специфических антидотов нет. Лечение симптоматическое.

Особые указания

В период терапии необходимо периодически контролировать показатели свертывания крови, содержание кальция в крови, картину крови (лейкоциты, тромбоциты), показатели функции печени, АД, проводить осмотр у окулиста.

Женщины, получающие терапию тамоксифеном, должны регулярно проходить гинекологическое обследование.

У пациентов с гиперлипидемией в процессе лечения необходимо контролировать концентрацию холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

Не следует применять тамоксифен в сочетании с препаратами, содержащими *гормоны*, особенно *эстрогены*.

При одновременном применении с препаратами, оказывающими влияние на свертывающую систему крови, необходима коррекция дозы тамоксифена.

Влияние на управление транспортными средствами и на работу с механизмами

В период применения тамоксифена пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, а также при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия хранения

Препарат хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше +25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

6.4.2. Торемифен

Противоопухолевое антиэстрогенное нестероидное средство, производное трифенилэтилена. Торемифен связывается с рецепторами эстрогенов и оказывает эстрогеноподобный, антиэстрогенный (или одновременно) эффект, в зависимости от длительности лечения, пола, органа-мишени и прочих особенностей.

При лечении торемифеном пациентов с раком молочной железы в постменопаузе было выявлено умеренное снижение сывороточного холестерина и ЛПНП.

Торемифен конкурентно связывается с эстрогеновыми рецепторами и тормозит эстроген-опосредованную стимуляцию синтеза ДНК и клеточной репликации. На экспериментальных моделях рака торемифен в высоких дозах оказывал эстроген-независимый противоопухолевый эффект.

Противоопухолевый эффект торемифена на рак молочной железы опосредован антиэстрогенным действием, однако нельзя исключить, что другие механизмы (изменения в экспрессии онкогенов, секреция факторов роста, индукция апоптоза и влияние на кинетику клеточного цикла) также могут оказывать противоопухолевое действие.

Противоопухолевое действие

Метастатический гормонозависимый рак молочной железы.

Лекарственная форма

Таблетки дозировкой 20 мг: белые, круглые, плоские с окрашенными краями и кодом Т020 на одной стороне.

Таблетки дозировкой 60 мг: белые, круглые, плоские с окрашенными краями и кодом Т060 на одной стороне.

Состав

1 таблетка содержит:

активное вещество: торемифен (в виде торемифена цитрата) — 20 или 60 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный; лактоза; повидон; гликолат крахмала натрия (тип А); магния стеарат; МКЦ; кремний коллоидный безводный.

Способ применения и дозы

Принимают внутрь, независимо от приема пищи.

При эстроген-зависимом раке молочной железы рекомендуемая доза — 60 мг/сут.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

При применении торемифена одновременно с другими препаратами, которые пролонгируют интервал QT, возможно возникновение дополнительного эффекта удлинения интервала QT. Это может привести к повышенному риску развития желудочковых аритмий, включая трепетание/мерцание.

Поэтому противопоказано одновременное применение со следующими препаратами: антиаритмические препараты класса I A (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид); антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид); нейролептики (например, производные фенотиазина, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультопирид); антибактериальные препараты (например, моксифлоксацин, эритромицин внутривенно, пентамидин, противомаларийные средства, особенно галофантрин); антигистаминные средства (например, терфенадин, астемизол, мизоластин); цизаприд, винкамин внутривенно, бепридил, дифеманил.

При одновременном применении препаратов, которые уменьшают почечную экскрецию кальция (*тиазидные диуретики*), возможно развитие гиперкальциемии.

Индукторы ферментных систем печени (например, *фенобарбитал, карбамазепин*) могут ускорять метаболизм торемифена в печени и приводить к снижению C_{ss} торемифена в плазме крови (при данной комбинации может потребоваться удвоение суточной дозы).

При одновременном применении антиэстрогенов и антикоагулянтов (например, *варфарин*) возможно значительное увеличение времени кровотечения (данной комбинации следует избегать).

Некоторые препараты, ингибирующие изофермент CYP3A, способны замедлять метаболизм торемифена, что следует учитывать при одновременном применении *кетоконазола, эритромицина, тролеандомицина*.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы: головокружение, головная боль, тошнота и/или рвота отмечались при суточной дозе 680 мг. Следует учитывать возможность дозозависимого удлинения интервала QT. *Лечение:* симптоматическое.

Особые указания

Перед началом лечения следует провести гинекологическое обследование. Особое внимание необходимо уделить состоянию слизистой оболочки эндометрия. Затем гинекологические обследования следует повторять не менее 1 раза в год.

Пациенты с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и высоким уровнем индекса массы тела (> 30), а также те, которые получали длительную заместительную гормональную терапию, находятся в группе риска по раку эндометрия и поэтому нуждаются в тщательном мониторинге.

Торемифен не рекомендуется для лечения пациентов, у которых в анамнезе были случаи тяжелых тромбозомболических заболеваний.

У некоторых пациентов может наблюдаться дозозависимое удлинение интервала QT. Торемифен следует применять с осторожностью у пациентов (особенно преклонного возраста) с проаритмическими состояниями, такими как миокардиальная ишемия или удлинение интервала QT, которые могут привести к повышению риска возникновения желудочковой аритмии (включая трепетание/мерцание) и остановке сердца. При возникновении симптомов, которые могут ассоциироваться с сердечной аритмией и возникают в течение применения торемифена, терапию необходимо прекратить и сделать ЭКГ.

Не следует применять торемифен, если интервал QTc > 500 мс.

Пациенты с декомпенсированной сердечной недостаточностью или пациенты со стенокардией тяжелой степени, а также пациенты с метастазами в костях в начале лечения, у которых может развиваться гиперкальциемия, нуждаются в тщательном мониторинге.

Информация о применении торемифена у пациентов с нестабильным течением сахарного диабета, сердечной недостаточностью или тяжелым общим состоянием отсутствует.

Влияние на управление транспортными средствами

Обычно торемифен не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами, но в единичных случаях возможно головокружение, слабость и нарушение зрения. В таких случаях необходимо воздерживаться от управления автотранспортом или работы с другими механизмами.

Условия хранения

При температуре $+15 - +25$ °C. Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Гестагены

6.5.1. Медроксипрогестерона ацетат

Гестаген. Не обладает андрогенной и эстрогенной активностью. Угнетает секрецию гонадотропных гормонов (особенно ЛГ). В малых дозах подавляет овуляцию. Оказывает тормозящее действие на изменения, необходимые для подготовки эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки и повышает вязкость слизи шейки матки.

В более высоких дозах оказывает противоопухолевое действие при гормоночувствительных злокачественных новообразованиях. Этот эффект обусловлен, по-видимому, действием на рецепторы стероидных гормонов и на гипофизарно-гонадную систему.

Противоопухолевое действие

Гормонозависимые формы рецидивирующего рака молочной железы у женщин в менопаузе.

Лекарственная форма

Таблетки по 100 мг: белые, круглые, плоские с насечкой.

Таблетки по 500 мг: белые, продолговатые, двояковыпуклые.

Состав

1 таблетка содержит:

активное вещество: медроксипрогестерона ацетат 100 мг и 500 мг;

вспомогательные вещества: кукурузный крахмал; стеарат магния; МКЦ; желатин; полиэтиленгликоль 400; натриевая соль крахмала; докюзат натрия (85%) с бензоатом натрия (15%).

Способ применения и дозы

Внутрь, при рецидивирующем раке молочной железы у женщин в менопаузе по 400–1200 мг/сут, при рецидивирующем раке эндометрия и почки — по 200–600 мг/сут.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

При одновременном применении с *аминоглутетимидом* возможно уменьшение концентрации медроксипрогестерона в плазме крови.

При одновременном применении с препаратами, вызывающими *индукцию микросомальных ферментов печени*, возможно уменьшение контрацептивного действия медроксипрогестерона при парентеральном применении.

Карбамазепин, гризеофульвин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин могут повышать клиренс гестагенов (прогестагенов).

Гестагены (прогестагены) могут изменять эффективность *гипогликемических препаратов*.

Гестагены (прогестагены) могут ингибировать метаболизм *циклоsporина*, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови и повышению риска токсичности.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Применение высоких доз препарата может вызвать ряд симптомов, в том числе повышение массы тела (с некоторой задержкой жидкости), повышенную утомляемость, а также симптомы, присущие глюкокортикостероидам. В случае передозировки прекратить введение препарата. Специфического лечения не требуется.

Особые указания

Медроксипрогестерон необходимо применять строго по назначению и под наблюдением врача.

Необходимо строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы препарата показаниям к применению.

С особой осторожностью медроксипрогестерон следует применять у пациентов с тромбозом, тромбоэмболическими осложнениями, тяжелыми нарушениями функции печени, гиперкальциемией.

При проведении патогистологического исследования определенных органов и тканей необходимо предупредить гистолога о предыдущем лечении прогестагенами. На фоне применения медроксипрогестерона возможны изменения результатов следующих исследований: определение уровня гонадотропинов; определение уровня прогестерона, кортизола, тестостерона (у мужчин), эстрогенов (у женщин) в плазме крови; определение уровня прегнандиола в моче; специфического глобулина, связывающего половые гормоны; проведение пробы с сахарной нагрузкой; проведение теста с метапироном.

При возникновении дисфункциональных маточных кровотечений следует обследовать пациентку с целью выяснения этиологии.

В период терапии медроксипрогестероном необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов, которые ранее лечились от депрессии.

При лечении больных сахарным диабетом следует учитывать способность медроксипрогестерона снижать толерантность к глюкозе.

При необходимости цитологического или гистологического исследования эндометрия или шейки матки следует предупредить патоморфолога о проводимой терапии медроксипрогестероном.

У некоторых пациентов, принимающих медроксипрогестерон, выявлено подавление функции коры надпочечников (снижение концентрации АКТГ и гидрокортизона в плазме крови).

При проведении метапиринового теста необходимо учитывать, что высокие дозы медроксипрогестерона, применяемые в онкологии, могут вызвать частичную надпочечниковую недостаточность (снижение ответа гипофизарно-надпочечниковой системы), поэтому перед введением метапирона необходимо проверить способность коры надпочечников отвечать на АКТГ.

Следует прервать применение медроксипрогестерона и провести обследование при внезапной частичной или полной потере зрения, либо при развитии экзофтальма, двоении в глазах, приступах мигрени. При выявлении повреждения сосудов сетчатки или отека диска зрительного нерва лечение медроксипрогестероном следует прекратить.

Влияние применения медроксипрогестерона в высоких дозах на плотность костной ткани (ПКТ) не изучалось. Снижение концентрации эстрогенов в плазме крови, вызванное применением медроксипрогестерона, приводит к снижению ПКТ у женщин перед наступлением менопаузы и может увеличить риск развития остеопороза в последующие годы жизни. Всем пациентам, применяющим медроксипрогестерон, рекомендуется принимать препараты кальция и витамина D (при отсутствии противопоказаний), а при длительном применении — периодически измерять ПКТ.

Перед применением медроксипрогестерона для лечения гинекологических заболеваний и контрацепции следует провести лечение эрозии шейки матки. При сохраняющейся эрозии — тщательный врачебный контроль. Следует обязательно исключить рак половых органов и другие органические поражения. Также необходимо провести тщательное медицинское обследование (включая цитологическое исследование шейки матки), уделяя особое внимание таким показателям как АД, состояние молочных желез, органов ЖКТ

и органов малого таза. При возникновении дисфункциональных маточных кровотечений в период применения медроксипрогестерона следует провести обследование пациентки, чтобы исключить злокачественные новообразования.

Противопоказано применение медроксипрогестерона у пациенток с удаленной маткой. Исключение составляют пациентки, у которых ранее был диагностирован эндометриоз.

Влияние на управление транспортными средствами

В период применения медроксипрогестерона возможны головокружение и другие побочные реакции со стороны нервной системы, нарушения зрения, в связи с чем на фоне приема медроксипрогестерона следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Условия хранения

При температуре +15 – +30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

6.5.2. Мегестрол

Подавляет продукцию эстрадиола и андростендиона надпочечниками, оказывает цитотоксическое влияние на гормоночувствительные клетки опухолей и подавляет либерацию ряда факторов их роста. Блокирует образование кахектина и интерлейкина-1 или их эффект.

Противоопухолевое действие

Гормонозависимые формы рецидивирующего рака молочной железы у женщин в менопаузе.

Состав

1 таблетка содержит:

мегестрола ацетата — 40 или 160 мг; во флаконах по 100 шт., в коробке 1 флакон.

Способ применения и дозы

Внутрь. Для определения эффективности применения препарата необходимо, по крайней мере, 2 месяца непрерывного лечения.

Рак молочной железы: 160 мг/сут (однократно или в несколько приемов).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

При одновременном применении с *аминоглутетимидом* возможно уменьшение концентрации мегестрола в плазме крови, по-видимому, вследствие индукции микросомальных ферментов печени.

Карбамазепин, гризеофульвин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин могут повышать клиренс прогестагенов.

Под влиянием прогестагенов возможно изменение эффективности *гипогликемических препаратов*.

Прогестагены могут ингибировать метаболизм *циклоспорина*, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови и повышению риска токсичности.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

В клинических исследованиях препарат применялся в дозах до 1600 мг/сут в течение 6 месяцев и более. Каких-либо острых токсических эффектов выявлено не было.

В случае передозировки лечение должно носить симптоматический характер.

Особые указания

Лечение мегестролом следует проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт применения химиотерапевтического лечения. На фоне терапии мегестролом и как минимум в течение 3-х месяцев после окончания цикла лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Условия хранения

При температуре не выше +25 °С. Избегать хранения при температуре выше +40 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

ГЛАВА 7. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ СЕРИН-ТРЕОНИНОВОЙ КИНАЗЫ mTOR

Было показано, что каскад киназ PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 часто аномально экспрессируется при раке молочной железы, что может приводить к аномальной пролиферации. Одним из клинических методов подавления активности этого каскада является ингибирование киназы mTOR, ключевого компонента, присутствующего в комплексе mTORC1 на этом пути. В настоящий момент одобрен препарат, который ингибирует этот фермент — эверолимус.

7.1. Эверолимус

Эверолимус является избирательным ингибитором серин-треониновой киназы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), специфически воздействующим на комплекс mTORC1 сигнал-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 высокоаффинного 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 туберозного склероза 1 и 2 (TSC1, TSC2). При туберозном 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.

Противоопухолевое действие

Распространенный HER2-отрицательный рак молочной железы.

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

диспергируемая таблетка содержит:

действующее вещество: эверолимус — 2,00 мг, 3,00 мг и 5,00 мг;

вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол, лактозы моногидрат, гипромеллоза (тип 2910), маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, магния стеарат.

Препарат эверолимус следует принимать внутрь один раз в день ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром) натощак или после приема небольшого количества пищи, не содержащей жира.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Эверолимус является субстратом изофермента CYP3A4, а также субстратом и умеренно активным ингибитором P-гликопротеина (P-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 P-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 P-ГП-насоса (снижение эффлюкса эверолимуса из клеток кишечника). Следует избегать одновременного применения эверолимуса с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или P-ГП (включая *кетоназол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин, нефазодон, ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир* и другие ЛС со сходной активностью). Системная биодоступность эверолимуса существенно возросла (увеличение C_{max} и AUC соответственно в 4,1 и 15,3 раза) у здоровых добровольцев при совместном введении эверолимуса с *кетоназолом*, являющимся мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и P-ГП.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эверолимуса с умеренными ингибиторами CYP3A4 (включая *эритромицин, верапамил, циклоспорин, флуконазол, дилтиазем, ампренавир, фосампренавир* или *апрепитант*) или ингибиторами P-ГП.

При применении вместе с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 или ингибиторами P-ГП дозу эверолимуса следует снизить.

Системная биодоступность препарата у здоровых добровольцев возросла при одновременном применении с:

- *эритромицином* (умеренно активный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-ГП; C_{max} и AUC эверолимуса увеличивались соответственно в 2 и 4,4 раза);
- *верапамилом* (умеренно активный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-ГП; C_{max} и AUC эверолимуса возросли соответственно в 2,3 и 3,5 раза);
- *циклоспорином* (субстрат изофермента CYP3A4 и ингибитор P-ГП; C_{max} 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*).

C_{min} эверолимуса, применяемого в ежедневной дозе 5 или 10 мг

Концентрация эверолимуса в крови может снижаться при одновременном применении ЛС, являющихся индукторами изофермента СYP3A4 (повышение метаболизма эверолимуса) или Р-ГП-насоса (увеличение выхода эверолимуса из клеток кишечника).

Следует избегать одновременного применения эверолимуса с мощными индукторами изофермента СYP3A4 или индукторами Р-ГП. При необходимости применения эверолимуса совместно с мощными индукторами изофермента СYP3A4 или индукторами Р-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 C_{\max} на 58% и АUC — на 63%.

Другие мощные индукторы изофермента СYP3A4 также могут повышать метаболизм эверолимуса и уменьшать концентрации эверолимуса в крови (например, *зверобой продырявленный*; глюкокортикостероиды (*дексаметазон, преднизон, преднизолон*), некоторые противосудорожные средства: *карбамазепин, фенobarбитал, 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 СYP3A4) или *правастатином* (не является субстратом изофермента СYP3A4) клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не отмечалось. При популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено также влияния *симвастатина* (субстрат изофермента СYP3A4) на клиренс эверолимуса.

In vitro эверолимус конкурентно ингибировал метаболизм субстрата изофермента СYP3A4 — *циклоспорина* и являлся смешанным ингибитором субстрата изофермента СYP2D6 — *декстрометорфана*. Средняя стационарная C_{\max} 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 СYP3A4 и СYP2D6. Поэтому влияние эверолимуса *in vivo* на метаболизм субстратов изоферментов СYP3A4 и СYP2D6 маловероятно.

Комбинированное применение эверолимуса и *мидазолама* (субстрат СYP3A4) приводит к увеличению C_{\max} мидазолама на 25% и возрастанию АUC_(0-inf) мидазолама на 30%, при этом метаболическое отношение АUC (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 СYP3A4. Маловероятно, что эверолимус изменяет экспозицию других ЛС, являющихся субстратами СYP3A4, вводимых не внутрь, а другими путями, например, внутривенно, подкожно и трансдермально.

Совместное применение эверолимуса и *эксместана* 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 пациентов в постменопаузе с гормонозависимым распространенным раком молочной железы с положительными гормональными рецепторами, получавших соответствующую комби-

нацию, не наблюдалось увеличения частоты развития побочных эффектов. Маловероятно, чтобы увеличение концентрации эвеместана 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-ГП.

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-ГП. Следует избегать одновременного применения эверолимуса и мощных индукторов изофермента CYP3A4.

Во время терапии эверолимусом и как минимум в течение 2 месяцев после окончания терапии 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 класс-специфичным 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 пневмоцистной пневмонии, некоторые с летальным исходом. Развитие пневмоцистной 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 пневмоцистной пневмонии. Реакции гиперчувствительности при применении эверолимуса включали (но не ограничивались) анафилактический шок, одышку, 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.

ГЛАВА 8. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ PARP-ИНГИБИТОРОВ

PARP — это фермент, называемый поли-АДФ-рибозной полимеразой и участвующий в сигнальных путях клеточного ответа на повреждение ДНК. Это помогает поврежденным клеткам восстанавливаться. При злокачественных опухолях с наличием проблем с восстановлением повреждений клеток [изменения (или ошибки) в генах, называемых BRCA] есть вероятность эффективности ингибиторов PARP. Обычно гены BRCA1 и BRCA2 участвуют в восстановлении поврежденной ДНК клеток в организме. Клетки с меньшей вероятностью восстановят себя, если есть неисправность в одном или обоих этих генах. Люди с дефектными генами BRCA имеют повышенный риск рака молочной железы, рака яичников и рака простаты. Опухолевые клетки с дефектами гена BRCA уже имеют плохую систему восстановления. Блокирование PARP способствует тому, что клетки не могут восстанавливать повреждения ДНК и погибают.

8.1. Талазопариб

Противоопухолевое средство. Талазопариб является мощным ингибитором ферментов семейства поли-(аденозиндифосфат-рибоза)-полимеразы (PARP) — PARP1 и PARP2. Ферменты PARP участвуют в сигнальных путях клеточного ответа на повреждение ДНК, таких как репарация ДНК, транскрипция генов, регуляция клеточного цикла и гибель клетки. Ингибиторы PARP оказывают цитотоксическое действие на клетки опухоли посредством двух механизмов: ингибирование каталитической активности PARP и формирование комплекса PARP-ловушки, в результате чего белок PARP, связанный с ингибитором PARP, не отсоединяется легко от места повреждения ДНК, препятствуя репарации, репликации и транскрипции ДНК и, в конечном счете, вызывая апоптоз и/или гибель клетки. Обработка линий опухолевых клеток с дефектами в генах репарации ДНК талазопарибом в качестве единственного средства вызывает повышение уровня γ H2AX, который является маркером двухцепочечных разрывов ДНК, приводящих к снижению пролиферации клетки и усилению апоптоза. Противоопухолевая активность талазопариба также наблюдалась на полученной от пациентки ксенотрансплантатной модели рака молочной железы с наличием мутации гена BRCA, которая ранее получала терапию препаратами платины. На этой модели талазопариб снижал рост опухоли, а также повышал уровень γ H2AX и апоптоз клеток опухоли.

Противоопухолевое действие

Местнораспространенный или метастатический HER2-негативный рак молочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA.

Лекарственная форма

Капсулы от кремового до светло-желтого цвета.

Состав

1 капсула содержит:

активное вещество: 0,25 или 1 мг талазопариба;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая силифицированная 50 — 33,855 мг, гипромеллоза — 22,344 мг, титана диоксид — 0,456 мг.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Рекомендуемая доза — 1 мг 1 раз в сутки. Лечение проводится до прогрессирования заболевания либо развития неприемлемой токсичности.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

При совместном применении талазопариба с ингибиторами BCRP может увеличиваться воздействие талазопариба. Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов BCRP (включая, помимо прочего, *куркумин, циклоспорин*). Если совместного применения сильных ингибиторов BCRP избежать нельзя, пациентов следует наблюдать на предмет возможного увеличения частоты нежелательных реакций.

Популяционный фармакокинетический анализ указывает, что одновременное применение лекарственных препаратов, снижающих уровень кислотности, включая ингибиторы протонного насоса, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов или других снижающих уровень кислотности препаратов, не оказывает значимого влияния на всасывание талазопариба.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Специфическое лечение при передозировке талазопариба отсутствует, а симптомы передозировки не установлены. В случае передозировки лечение талазопарибом следует прекратить, а лечащий врач должен оценить необходимость промывания желудка и обеспечить проведение симптоматической терапии.

Особые указания

Не следует начинать лечение талазопарибом до разрешения явлений гематологической токсичности (<1 степени), вызванных проводимой ранее терапией.

Необходимо принять меры предосторожности и регулярно проводить мониторинг гематологических показателей, а также оценивать признаки и симптомы, связанные с анемией, лейкопенией/нейтропенией и/или тромбоцитопенией, у пациентов, получающих талазопариб. В случае их возникновения рекомендуется коррекция дозы. Может потребоваться поддерживающая терапия, которая может включать трансфузии крови и/или тромбоцитов и/или введение колониестимулирующих факторов.

Случаи миелодиспластического синдрома/острого миелобластного лейкоза (МДС/ОМЛ) регистрировали у пациентов, получавших ингибиторы PARP, включая талазопариб. В целом, МДС/ОМЛ был зарегистрирован у 2 из 584 (0,3%) пациентов с солидными опухолями, получавших терапию талазопарибом в рамках клинических исследований. Потенциальные факторы, способствующие развитию МДС/ОМЛ, включали предшествующую химиотерапию препаратами платины, другими повреждающими ДНК агентами или проведение лучевой терапии. Следует выполнять клинический анализ крови до начала лечения талазопарибом и далее ежемесячно во время лечения на предмет появления признаков гематологической токсичности. Если МДС/ОМЛ подтвержден, прием талазопариба следует прекратить.

Влияние на управление транспортными средствами и работе с механизмами

Пациентам, которые при приеме талазопариба испытывают повышенную утомляемость/астению или головокружение, следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

Условия хранения

При температуре не выше +30 °С.

8.2. Олапариб

Олапариб является мощным ингибитором ферментов поли(АДФ-рибоза)-полимераз (PARP) PARP-1, PARP-2 и PARP-3 человека. Было показано, что олапариб в монотерапии и в комбинации с традиционными химиотерапевтическими препаратами ингибирует рост

определенных клеточных линий опухолей *in vitro* и рост опухолей *in vivo*. Ферменты PARP требуются для эффективной репарации однонитевых разрывов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Для PARP-индуцированной репарации необходимо, чтобы после модификации хроматина PARP самостоятельно видоизменилась и отделилась от ДНК для открытия доступа ферментам базовой эксцизионной репарации к месту разрыва. Когда олапариб связывается с активным участком фермента PARP, связанного с ДНК, он предотвращает отсоединение PARP и фиксирует ее на ДНК, тем самым блокируя репарацию. В делящихся клетках это приводит к остановке репликационной вилки в месте нахождения комплекса PARP–ДНК и к возникновению двунитевых разрывов ДНК. В нормальных клетках репарация двунитевых разрывов ДНК осуществляется путем гомологичной рекомбинации. В опухолевых клетках, в которых отсутствуют функциональные компоненты репарации путем гомологичной рекомбинации, такие как BRCA1 или BRCA2, двунитевые разрывы ДНК не могут быть точно и эффективно восстановлены путем гомологичной рекомбинации. Вместо этого репарация проводится альтернативными путями, такими как негомологичное соединение концов, связанными с внесением в ДНК большого количества ошибок, что увеличивает геномную нестабильность. После нескольких циклов репликаций геномная нестабильность может достичь неприемлемых уровней и привести к гибели опухолевых клеток, которые изначально несут большую мутационную нагрузку по сравнению с нормальными клетками. При отсутствии мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 репарация ДНК посредством гомологичной рекомбинации может быть нарушена за счет других механизмов, хотя приводящие к этому отклонения и их проявления не до конца известны. Отсутствие полностью функционального пути репарации посредством гомологичной рекомбинации является одним из ключевых факторов, определяющих чувствительность к препаратам платины клеток рака яичников и других типов рака. На *in vivo* моделях с дефицитом BRCA олапариб, применяемый после терапии препаратом платины, приводил к задержке прогрессирования опухоли и увеличивал общую выживаемость по сравнению с терапией только препаратом платины, что коррелировало с продолжительностью поддерживающей терапии олапарибом.

Противоопухолевое действие

Метастатический HER2-негативный рак молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших неоадьювантную или адьювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 100 мг, содержит:

действующее вещество: олапариб — 100 мг;

вспомогательные вещества: коповидон K28 — 230 мг, кремния диоксид коллоидный безводный — 3,33 мг;

вспомогательные вещества, используемые после процесса экструзии: маннитол — 58,67 мг, кремния диоксид коллоидный безводный — 4,00 мг, натрия стеарилфумарат — 4,00 мг;

оболочка таблетки: гипромеллоза 2910 (6 мПа*с) — 8,75 мг, макрогол 400 — 0,88 мг, титана диоксид — 3,74 мг, краситель железа оксид желтый — 0,64 мг.

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 150 мг, содержит:

действующее вещество: олапариб 150 мг;

вспомогательные вещества: коповидон K28 — 345 мг, кремния диоксид коллоидный безводный — 5,00 мг;

вспомогательные вещества, используемые после процесса экструзии: маннитол — 88,0 мг, кремния диоксид коллоидный безводный — 6,00 мг, натрия стеарилфумарат — 6,00 мг; оболочка таблетки: гипромеллоза 2910 (6 мПа*с) — 11,25 мг, макрогол 400 — 1,13 мг, титана диоксид — 4,51 мг, краситель железа оксид желтый — 0,82 мг, краситель железа оксид черный — 0,30 мг.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата олапариб составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Клинические исследования олапариба в комбинации с другими противоопухолевыми лекарственными препаратами, включая препараты, повреждающие ДНК, свидетельствуют о потенцировании и удлинении миелосупрессивной токсичности. Доза препарата олапариб, рекомендуемая в качестве монотерапии, не подходит для комбинированного применения с другими миелосупрессивными противоопухолевыми лекарственными препаратами.

С осторожностью применять чувствительные субстраты СYP3A или субстраты с узким терапевтическим диапазоном (например, *симвастатин, цизаприд, циклоспорин, алкалоиды спорыньи, фентанил, пимозид, сиролимус, такролимус и кветиапин*) совместно с препаратом олапариб. В отношении пациентов, которые одновременно с олапарибом получают субстраты СYP3A с узким терапевтическим диапазоном, рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы передозировки препарата олапариб не установлены, специфическая терапия отсутствует. В случае передозировки следует проводить общие поддерживающие мероприятия и симптоматическую терапию.

Особые указания

Коррекция дозы

Коррекция дозы при нежелательных реакциях

Для купирования нежелательных реакций можно приостановить терапию, а также уменьшить дозу препарата в дальнейшем.

Рекомендуемая уменьшенная доза препарата составляет 250 мг (одна таблетка 150 мг и одна таблетка 100 мг) 2 раза в сутки (соответствует суточной дозе 500 мг). Если требуется дальнейшее снижение дозы препарата, дозу рекомендуется уменьшить до 200 мг (две таблетки по 100 мг) 2 раза в сутки (соответствует суточной дозе 400 мг).

Коррекция дозы препарата при одновременном применении с ингибиторами СYP3A

Одновременное применение мощных или умеренных ингибиторов СYP3A не рекомендуется, следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных препаратов. При необходимости сопутствующего применения мощного ингибитора СYP3A рекомендуется снижение дозы препарата олапариб до 100 мг (одна таблетка 100 мг) 2 раза в сутки (соответствует суточной дозе 200 мг). При необходимости сопутствующего применения умеренного ингибитора СYP3A рекомендуется снижение дозы препарата олапариб до 150 мг (одна таблетка 150 мг) 2 раза в сутки (соответствует суточной дозе 300 мг).

Применение у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекция начальной дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется. Данные о применении олапариба у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничены.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата олапариб составляет 200 мг (две таблетки по 100 мг) 2 раза в сутки (соответствует суточной дозе 400 мг). Препарат олапариб противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек или с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин), так как безопасность и фармакокинетика олапариба у таких пациентов не изучались. В случае нарушения функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 51 до 80 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат олапариб может применяться у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (класс А или В по шкале Чайлда-Пью) без коррекции дозы. Препарат олапариб противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлда-Пью), поскольку его безопасность и фармакокинетика у таких пациентов не изучалась.

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы следует принять следующую обычную дозу препарата в обычное время.

Влияние на управление транспортными средствами и работе с механизмами

Исследования влияния олапариба на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились. При применении препарата олапариб могут наблюдаться общая слабость, быстрая утомляемость и головокружение; пациентам с такими симптомами следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

Условия хранения

При температуре не выше +30°C. Хранить в местах, недоступных для детей.

ГЛАВА 9. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Цитостатические препараты, называемые по-другому химиопрепаратами, оказывают лечебное действие через торможение пролиферации опухоли или необратимое повреждение опухолевых клеток. Каждый препарат обладает уникальными характеристиками. По механизму действия химиопрепараты, используемые при раке молочной железы, можно разделить на алкилирующие агенты (карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид), антиметаболиты (метотрексат, гемцитабин, фторурацил и капецитабин), противоопухолевые антибиотики (доксорубин, эпирубицин) и препараты растительного происхождения (деполимеризатор и стабилизатор микротрубочек — винорелбин, этопозид, эрибулин; полимеризатор и стабилизатор микротрубочек — паклитаксел, доцетаксел, альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел, искабепилон). Разный механизм действия обуславливает разные особенности использования этих препаратов и проявления нежелательных явлений.

9.1. Доксорубин

Доксорубин является антибиотиком антрациклинового ряда, выделенным из культуры *Streptomyces peuceticus* var. *caesius*.

Цитостатическое действие заключается в подавлении синтеза ДНК и РНК. Доксорубин встраивается в двойную спираль ДНК между парами азотистых оснований (нарушается матрица и изменяется пространственная структура) и вызывает расщепление ДНК вследствие образования свободных радикалов. Помимо этого, противоопухолевое действие, возможно, обусловлено изменением клеточных функций в результате связывания с липидами клеточных мембран и взаимодействием с топоизомеразой II.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения.

Состав

1 мл препарата содержит:

активное вещество: доксорубин гидрохлорид — 2 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 9 мг, хлористоводородная кислота (10% раствор) — 0,26 мг, вода для инъекций — 993,74 мг.

Правила приготовления и особенности введения препарата

Лиофилизат доксорубина растворяется 0,9% раствором натрия хлорида или водой для инъекций. Полученный раствор с необходимым количеством доксорубина дополнительно разбавляется 0,9% раствором натрия хлорида до концентрации не более 1 мг/1 мл. Инъекцию препарата оптимально осуществлять через трубку системы во время капельного введения 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

Перед инъекцией необходимо убедиться, что игла или катетер установлены точно в вену. Необходимо избегать введения препарата в мелкие вены и в вены над суставами, кроме того, следует соблюдать осторожность и не производить венепункции и последующее введение доксорубина на конечностях, где имеются нарушения венозного и лимфатического оттока.

Препарат пригоден для введения: внутривенно.

Длительность инфузии

Внутривенно раствор вводят струйно в течение 3–5 минут, лучше через трубку системы для внутривенного введения во время капельного введения 5% декстрозы или 0,9% раствора NaCl.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Фармацевтически несовместим с растворами гепарина, дексаметазона, фторурацила, гидрокортизона натрия сукцината, аминофиллина, цефалотина (возможно образование осадка). Стрептозоцин увеличивает $T_{1/2}$ доксорубина. Усиливает токсическое действие других противоопухолевых средств (обострение геморрагического цистита, вызванного циклофосфамидом, повышение гепатотоксического действия 6-меркаптопурина и др.) и лучевой терапии (на функцию костного мозга, миокард, слизистые оболочки, кожу и печень). Доксорубин ослабляет действие и может усиливать побочные эффекты живых вирусных вакцин.

В случае комбинированного введения доксорубина (в дозе 50 мг/м² поверхности тела) с паклитакселом доксорубин необходимо вводить за 24 часа до паклитаксела.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомом передозировки является усиление токсических эффектов (воспаление слизистых оболочек, лейкопения, тромбоцитопения).

Лечение: терапия антибиотиками, переливание гранулоцитарной массы, симптоматическое лечение воспаления слизистых оболочек.

Меры по оказанию помощи при попадании препарата в окружающие ткани

При попадании препарата под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Провести иммобилизацию конечности, прикладывать холод на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов. Аппликации с димексидом 25–50% по 20–30 минут в течение 10–15 дней. При длительно сохраняющемся отеке, эритеме и боли необходимо обратиться к хирургу.

При попадании препарата в глаза их следует немедленно промыть большим количеством воды или раствором хлорида натрия.

В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды с мылом.

Особые указания

Для снижения риска токсического поражения сердца рекомендуется до начала и во время терапии доксорубином проводить регулярный контроль его функции различными диагностическими методами (эхокардиография).

Лечение доксорубином немедленно прекращают при обнаружении следующих признаков кардиотоксичности:

- клинические признаки — снижение артериального давления, нарушения ритма сердца, боли в области сердца;
- инструментальные признаки — снижение фракции выброса левого желудочка более чем на 10% или ниже 50% у пациентов с исходно нормальной сократительной функцией сердца, увеличение размеров сердца.

Острая кардиотоксичность в большинстве случаев носит обратимый характер, и обычно ее не рассматривают как показание к отмене терапии доксорубином. Поздняя (отсроченная) кардиотоксичность (кардиомиопатия) зависит от суммарной дозы доксорубина.

Суммарная доза доксорубицина не должна превышать 450–500 мг/м². У больных, получавших ранее лучевую терапию на область легких и средостения или лечившихся другими кардиотоксическими препаратами, суммарная доза доксорубицина не должна быть более 400 мг/м².

Вызванная доксорубицином кардиотоксичность развивается преимущественно в ходе курса терапии или в течение двух месяцев после его окончания, однако могут возникать отсроченные побочные эффекты (через несколько месяцев или даже лет после окончания терапии).

В процессе лечения доксорубицином необходимо проводить оценку гематологических показателей до и во время каждого цикла терапии, включая определение количества лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, форменных элементов крови и печеночных функциональных тестов.

При применении доксорубицина вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем пациентам во время терапии рекомендуется определять концентрацию мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина в сыворотке крови.

Такие мероприятия, как повышенная гидратация, ощелачивание мочи и профилактическое назначение аллопуринола для предотвращения гиперурикемии позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли.

Не рекомендуется иммунизация, если она не одобрена врачом, в интервале от 3 месяцев до 1 года после приема препарата; другим членам семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита; следует избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.

Доксорубицин может приводить к окрашиванию мочи в красный цвет.

Условия хранения

Упаковку с препаратом необходимо хранить в защищенном от света месте, при температуре от +2 до +8 °С.

9.2. Эпирубицин

Противоопухолевое средство из группы синтетических антрациклиновых антибиотиков.

На молекулярном уровне образует комплекс с ДНК посредством интеркаляции эпирубицина между основными нуклеотидными парами, вследствие чего нарушается синтез ДНК, РНК и белков. Кроме того, интеркаляция в ДНК является пусковым механизмом расщепления ДНК под действием топоизомеразы II, что приводит к серьезным нарушениям в третичной структуре ДНК. Эпирубицин может вовлекаться в окислительно-восстановительные реакции с образованием высокоактивных и высокотоксичных свободных радикалов.

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения в виде массы красно-оранжевого цвета.

Состав

1 флакон содержит:

активное вещество: эпирубицина гидрохлорид — 50 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 250 мг, натрия гидроксид до pH 4,5–6,5.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Для уменьшения риска развития тромбозов и экстравазации эпирубицин рекомендуется вводить через трубку системы для внутривенной инфузии, во время инфузии 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы. Продолжительность инфузии должна составлять от 3 до 20 минут в зависимости от дозы препарата и объема инфузионного раствора.

Препарат может вводиться:

- внутривенно;
- внутриартериально;
- в мочевого пузырярь.

Внутривенное введение. В качестве монотерапии рекомендованная стандартная доза на цикл для взрослых составляет 60–90 мг/м² каждые 3–4 недели. Общая доза препарата в расчете на цикл может вводиться как одномоментно, так и будучи разделенной на несколько введений, в течение 2–3 дней подряд. Если эпирубицин применяется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, рекомендованная доза на цикл должна быть соответственно снижена.

В отдельных случаях могут использоваться высокие дозы эпирубицина — 90–120 мг/м² однократно с интервалом в 3–4 недели.

Суммарная доза эпирубицина не должна превышать 900 мг/м². У больных, получавших ранее лучевую терапию на область легких и средостения или лечившихся другими кардиотоксичными препаратами, суммарная доза доксорубицина не должна быть более 600 мг/м².

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Эпирубицин в основном применяют в комбинации с другими цитотоксическими средствами. В связи с этим возможно проявление аддитивной токсичности, особенно в отношении системы кроветворения и ЖКТ.

При применении эпирубицина в комбинации с другими потенциально кардиотоксичными химиотерапевтическими средствами, а также с сердечно-сосудистыми препаратами (например, *блокаторами кальциевых каналов*) необходимо контролировать функцию сердца.

Эпирубицин активно метаболизируется в печени. Изменения функции печени, вызванные сопутствующей терапией, могут отразиться на метаболизме, фармакокинетике, терапевтической эффективности и/или токсичности эпирубицина.

Циметидин вызывает увеличение AUC эпирубицина на 50%, поэтому его следует отменить до начала лечения эпирубицином.

Введение *паклитаксела* до эпирубицина может привести к увеличению плазменных концентраций неизмененного эпирубицина и его метаболитов.

При применении *таксанов* (паклитаксела или доцетаксела) после эпирубицина изменений в фармакокинетике эпирубицина не наблюдалось.

Эпирубицин нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует допускать контакта с *щелочными растворами*, поскольку это может привести к гидролизу эпирубицина. Из-за химической несовместимости эпирубицин нельзя смешивать с *гепарином* (при смешивании образуется осадок).

В случае комбинированного введения эпирубицина с паклитакселом, эпирубицин необходимо вводить за 24 часа до паклитаксела.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы: тяжелая миелосупрессия (преимущественно лейкопения и тромбоцитопения), токсические эффекты со стороны ЖКТ (в основном мукозит), острые осложнения со стороны сердца.

Лечение: антидот к эпирубицину неизвестен. В случае передозировки рекомендуется симптоматическая терапия.

Меры по оказанию помощи при попадании препарата в окружающие ткани

При попадании препарата под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Провести иммобилизацию конечности, прикладывать холод на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов. Аппликации с димексидом 25–50% по 20–30 минут в течение 10–15 дней. При длительно сохраняющемся отеке, эритеме и боли необходимо обратиться к хирургу.

Продолжить инфузию в другую вену.

При попадании препарата в глаза их следует немедленно промыть большим количеством воды или раствором хлорида натрия.

В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды с мылом.

Особые указания

До начала лечения пациент должен восстановиться от острых токсических эффектов предыдущей цитотоксической терапии (таких как стоматит, нейтропения, тромбоцитопения и системные инфекции).

При применении высоких доз эпирубина ($> 90 \text{ мг/м}^2$ каждые 3–4 недели) нежелательные явления в целом были сходны с таковыми при применении стандартных доз ($< 90 \text{ мг/м}^2$ каждые 3–4 недели), однако степень выраженности нейтропении и стоматита/мукозита может быть увеличена. Из-за возможных клинических осложнений в результате миелосупрессии больные, получающие эпирубин в высоких дозах, должны находиться под тщательным наблюдением.

До начала и во время терапии препаратом необходимо контролировать функцию сердца, чтобы свести к минимуму риск его тяжелого поражения. Для этого следует регулярно определять фракцию выброса левого желудочка и немедленно прекратить лечение при появлении первых признаков ухудшения функции сердца. К адекватным методам количественного анализа функции сердца (измерения фракции выброса) относятся радиоизотопная ангиография (MUGA) и эхокардиография. До начала лечения рекомендуется оценить функцию сердца с помощью ЭКГ, радиоизотопного исследования или эхокардиографии. Особое внимание стоит уделить пациентам с факторами риска повышенной кардиотоксичности (явное или скрытое заболевание сердечно-сосудистой системы, предшествующая или сопутствующая лучевая терапия в области средостения/перикарда, предшествующая терапия с применением других антрациклинов или антрацендионов и сопутствующая терапия препаратами, снижающими сократительную способность сердца). Фракцию выброса левого желудочка следует измерять в динамике, особенно при увеличении кумулятивных доз антрациклина. При этом целесообразно постоянно использовать один и тот же метод.

Риск развития застойной сердечной недостаточности быстро возрастает при увеличении суммарной кумулятивной дозы эпирубина более 900 мг/м^2 ; в таких дозах препарат следует применять крайне осторожно. Однако следует учитывать, что кардиотоксичность может развиваться и при применении более низких кумулятивных доз эпирубина независимо от наличия факторов риска.

В процессе лечения эпирубицином, особенно при применении высоких доз, необходимо проводить оценку гематологических показателей до и во время каждого цикла терапии, включая определение содержания лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, форменных элементов крови, печеночных функциональных тестов (в частности, уровень билирубина и АСТ) и сывороточного уровня креатинина (больным с уровнем креатинина более 5 мг/дл необходимо снизить дозу эпирубицина).

У больных, получавших антрациклины, включая эпирубицин, описаны случаи развития вторичного лейкоза с прелейкемической фазой или без нее. Вторичный лейкоз чаще встречается при применении этих препаратов в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, вызывающими повреждение ДНК, лучевой терапией, а также у пациентов, получавших ранее интенсивную цитотоксическую терапию или антрациклины в высоких дозах. Вторичные лейкозы могут иметь латентный период длительностью 1–3 года.

При применении эпирубицина вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток может наблюдаться гиперурикемия, в связи с чем пациентам во время терапии рекомендуется определять уровень мочевой кислоты, калия, кальция и креатинина. Такие мероприятия, как гидратация, ощелачивание и профилактика с помощью аллопуринола для предотвращения гиперурикемии позволяют свести к минимуму риск осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли.

При введении эпирубицина в мочевой пузырь особое внимание следует уделять состояниям, создающим препятствия для катетеризации (например, обструкция уретры, обусловленной массивными опухолями мочевого пузыря).

Внутривенное введение противопоказано при стойкой миелосупрессии, тяжелых нарушениях функции печени, тяжелой сердечной недостаточности и тяжелых аритмиях, недавно перенесенном инфаркте миокарда, предшествующей терапии эпирубицином и/или другими антрациклинами и антрацендионами в предельных суммарных дозах.

Условия хранения

Список Б. Препарат хранить в защищенном от света месте при температуре не выше +25 °С. Срок годности 2 года. Приготовленный раствор стабилен в течение 24 часов при комнатной температуре и в течение 48 часов при температуре от +4 до +10 °С. Раствор следует хранить в защищенном от света месте.

9.3. Винорелбин

Винорелбин (алкалоид барвинка розового, получаемый полусинтетическим путем) — противоопухолевое средство из группы винкаалкалоидов.

Нарушает полимеризацию тубулина в процессе клеточного митоза. Блокирует митоз клеток на стадии метафазы G2-M, вызывая гибель клеток во время интерфазы или при последующем митозе. Действует преимущественно на митотические микротрубочки; при применении высоких доз оказывает влияние также на аксональные микротрубочки.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Капсулы для приема внутрь.

Состав

Раствор для инфузий

В 1 мл концентрата содержится:

активное вещество: винорелбина тартрат — 13,85 мг, в пересчете на винорелбин основание — 10,0 мг;

вспомогательные вещества: вода для инъекций — до 1 мл, азот (инертный газ) — сколько требуется.

Капсулы

Капсулы мягкие желатиновые, продолговатые, размер № 4, розового цвета, с красной надписью «N 30»; содержимое капсул — вязкий раствор от светло-желтого до оранжево-желтого цвета.

В 1 капсуле содержится:

активное вещество: винорелбина тартрат — 41,55 мг, что соответствует содержанию винорелбина 30 мг;

вспомогательные вещества: этанол безводный — 7,5 мг, вода очищенная — 18,75 мг, глицерол — 3 мг, макрогол 400 — q.s. до 262,5 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин, глицерол 85%, анидрисорб 85/70 (Д-сорбитол, 1,4-сорбитан, маннитол, высшие полиолы), среднецепочечные триглицериды PHOSAL 53 MST (фосфатидилхолин, глицериды, этанол), железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171).

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Препарат разводят в изотоническом растворе натрия хлорида (например, в 125 мл) и вводят внутривенно.

Перед инъекцией препарата следует убедиться в том, что игла находится в просвете вены. При случайном попадании препарата в окружающие ткани возникает боль в месте введения, возможен некроз (омертвление) тканей. В этом случае следует прекратить введение препарата в данную вену, а оставшуюся дозу ввести в другую вену. После введения препарата вену следует тщательно промыть изотоническим раствором натрия хлорида.

Длительность инфузии

Внутривенно капельно в течение 15–20 минут. После введения препарата вену следует тщательно промыть изотоническим раствором натрия хлорида.

Способ применения и дозы

Внутрь, целиком, не разжевывая и не рассасывая во рту, запивая водой.

При монотерапии рекомендуемая доза составляет 60 мг/м² 1 раз в неделю. После третьего приема дозу увеличивают до 80 мг/м² 1 раз в неделю. Увеличение дозы с 60 до 80 мг/м² может быть осуществлено, если на протяжении 3-х недель приема винорелбина не отмечено нейтропении 4 степени (< 500 клеток/мкл), или был 1 эпизод нейтропении 3 степени (< 1000 — ≥ 500 клеток/мкл), и содержание нейтрофилов перед очередным приемом не ниже 1500 клеток/мкл.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Не следует использовать щелочные растворы для разбавления препарата (возможно выпадение осадка).

Не следует смешивать препарат с другими лекарственными средствами при внутривенном введении (возможно выпадение осадка).

Нежелательные комбинации:

- *ингибиторы изофермента СУР 3А4* (например, *итраконазол, кетоконазол*): усиление нейротоксичности винорелбина вследствие увеличения концентрации винорелбина в плазме в результате снижения его метаболизма в печени;

- *индукторы изофермента CYP 3A4* (например, *рифампицин, фенитоин*): уменьшение концентрации винорелбина вследствие увеличения его метаболизма в печени;
- *индукторы и ингибиторы цитохрома P450*: возможно изменение фармакокинетики винорелбина;
- *митомицин С*: усиление пульмонологической токсичности митомицина (риск развития бронхоспазма, острой дыхательной недостаточности, наблюдались редкие случаи развития интерстициальной пневмонии);
- *паклитаксел*: увеличение риска нейротоксичности;
- *пероральные антикоагулянты*: обязательный систематический контроль МНО (международного нормализованного отношения), а также тщательный контроль общего состояния пациента, поскольку возможно взаимное усугубление побочных эффектов;
- *фенитоин*: возможно снижение противосудорожного действия фенитоина, снижение эффективности и увеличение токсичности винорелбина;
- *циклоспорин, такролимус*: чрезмерная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации;
- *цисплатин*: частота случаев гранулоцитопении при использовании комбинации винорелбина с цисплатином выше, чем в случае монотерапии винорелбином;
- *цитостатики*: возможно взаимное усугубление побочных эффектов, в первую очередь — миелосупрессия.

Винорелбин не применяют одновременно с проведением *лучевой терапии*, особенно захватывающей область печени.

Применение препарата на фоне лучевой терапии приводит к радиосенсибилизации, а после лучевой терапии может привести к повторному появлению лучевых реакций.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Основным токсическим эффектом вследствие передозировки является подавление функции костного мозга с риском последующего развития тяжелой инфекции.

Специфический антидот неизвестен.

В случае передозировки необходимо госпитализировать пациента и тщательно контролировать функции жизненно важных органов. Должны быть предприняты соответствующие меры, такие как гемотрансфузии, введение антибиотиков, факторов роста. Рекомендуется тщательное мониторирование функции печени.

Меры по оказанию помощи при попадании препарата в окружающие ткани

При *попадании препарата под кожу* необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Затем ввести гиалуронидазу 150–200 ЕД в 2–6 мл NaCl 0,9% иглой 25g, обкалывая место вокруг экстравазации. Провести иммобилизацию конечности, прикладывать теплый компресс на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов.

Возможна аппликация гидрокортизоновой мази при воспалительной реакции.

При *попадании препарата в глаза* их следует немедленно промыть большим количеством воды или раствором хлорида натрия.

В случае *попадания препарата на кожу* необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды с мылом.

Особые указания

Лечение препаратом винорелбин проводят под строгим гематологическим контролем, определяя число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и уровень гемоглобина перед каждым очередным введением препарата.

Перед началом внутривенного введения следует убедиться в том, что игла находится в просвете вены.

При экстравазации следует прекратить вливание, остаток дозы ввести в другую вену.

При появлении одышки, кашля или гипоксии невыясненной этиологии следует наблюдать пациента для исключения легочной токсичности.

Следует избегать случайного попадания препарата в глаза. Если это произошло, глаза следует немедленно и тщательно промыть 0,9% раствором натрия хлорида.

В связи с иммунодепрессивным действием препарата и возможностью развития тяжелых инфекций, не рекомендуется в период проведения химиотерапии осуществлять вакцинацию *живыми (ослабленными) вакцинами*.

В связи с возможностью развития необратимой потери фертильности в результате лечения винорелбином, пациентам должна быть дана рекомендация по консервации спермы до начала курса лечения препаратом.

Условия хранения

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

9.4. Паклитаксел

Паклитаксел является противоопухолевым препаратом природного происхождения, получаемым полусинтетическим путем из растения *Taxus Vascata*.

Механизм действия связан со способностью препарата стимулировать «сборку» микротрубочек из димерных молекул тубулина, стабилизировать их структуру и тормозить динамическую реорганизацию в интерфазе, что нарушает митотическую функцию клетки.

Вызывает дозозависимое подавление костномозгового кроветворения. По экспериментальным данным обладает мутагенными и эмбриотоксическими свойствами, вызывает снижение репродуктивной функции.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

В 1 мл концентрата содержится:

активное вещество: паклитаксел 6 мг;

вспомогательные вещества: макроголглицерол рицинолеат очищенный; этанол безводный, азот q.s.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Для предупреждения тяжелых реакций повышенной чувствительности всем больным должна проводиться премедикация с использованием глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов и антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов. Например, 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь — приблизительно за 12 и 6 часов до введения препарата; 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно — за 30–60 минут до введения препарата.

Раствор препарата готовят непосредственно перед введением, разводя концентрат 0,9% раствором натрия хлорида, либо 5% раствором декстрозы, либо 5% раствором декстрозы в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций, либо 5% раствором декстрозы в растворе Рингера до конечной концентрации от 0,3 до 1,2 мг/мл. Приготовленные растворы могут опалесцировать из-за присутствующей в составе лекарственной формы основы-носителя, причем после фильтрования опалесценция раствора сохраняется. При

приготовлении, хранении и введении препарата паклитаксел следует пользоваться оборудованием, которое не содержит деталей из ПВХ.

Паклитаксел следует вводить через систему со встроенным мембранным фильтром (размер пор не более 0,22 микрометра).

Длительность введения

Препарат в дозе 175 мг/м² вводится внутривенно в виде 3-часовой инфузии с интервалом в 21 день; в дозе 60–80 мг/м² в течение 60 минут еженедельно.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Цисплатин снижает общий клиренс паклитаксела на 20% (при этом более выраженная миелосупрессия наблюдается в случае, когда паклитаксел вводят после цисплатина).

Одновременное назначение с циметидином, ранитидином, дексаметазоном или дифенгидрамином не влияет на связь паклитаксела с белками плазмы крови.

Ингибиторы микросомального окисления (в том числе кетоконазол, циметидин, верапамил, диазепам, хинидин, циклоспорин и др.) подавляют метаболизм паклитаксела.

Если паклитаксел используется в комбинации с цисплатином или карбоплатином, сначала следует вводить паклитаксел или карбоплатин, а затем цисплатин.

В случае комбинированного введения паклитаксела с доксорубицином или эпирубицином доксорубицин или эпирубицин необходимо вводить за 24 часа до паклитаксела.

При применении паклитаксела в комбинации с трастузумабом паклитаксел вводится на следующий день после введения трастузумаба или сразу же после последующего введения препарата трастузумаб, если при предшествовавшем введении трастузумаб переносился хорошо.

В комбинации с препаратом трастузумаб после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом: если паклитаксел и препарат трастузумаб вводятся в один день, то паклитаксел вводится первым.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомами передозировки главным образом являются аплазия костного мозга, периферическая нейропатия, мукозиты.

Лечение симптоматическое. Антидот к паклитакселу неизвестен.

Меры по оказанию помощи при попадании препарата в окружающие ткани

При попадании препарата под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Затем ввести гиалуронидазу 250 МЕ подкожно; сухое тепло (теплый компресс на 15–20 минут 4 раза в сутки в первые 24–48 часов после экстравазации). Или прикладывание пакета со льдом на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов после экстравазации. При применении холода инфильтрация гиалуронидазой нецелесообразна. Провести иммобилизацию конечности, аппликации с димексидом 25–50% по 20–30 минут в течение 10–15 дней. При длительно сохраняющемся отеке, эритеме и боли необходимо обратиться к хирургу.

При попадании препарата в глаза их следует немедленно промыть большим количеством воды или раствором хлорида натрия.

В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды с мылом.

Особые указания

В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности вливание препарата паклитаксел следует немедленно прекратить и начать симптоматическое лечение, при-

чем вводить препарат повторно не следует. Макроголглицерол рицинолеат, входящий в состав препарата паклитаксел, может вызывать экстракцию ДЭГФ (диэтилгексилфталата) из пластифицированных поливинилхлоридных (ПВХ) контейнеров, причем степень вымывания ДЭГФ увеличивается при увеличении концентрации раствора и со временем. Поэтому при приготовлении, хранении и введении препарата паклитаксел следует пользоваться оборудованием, которое не содержит деталей из ПВХ.

Во время лечения необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, АД, ЧСС и число дыханий (особенно на протяжении первого часа инфузии), ЭКГ-контроль (и до начала лечения). В случаях развития нарушений атриовентрикулярной проводимости при повторных введениях необходимо проводить непрерывный кардиомониторинг.

Условия хранения

Список Б. При температуре не выше +25 °С в защищенном от света месте.

9.4.1. Альбумин–стабилизированный нанодисперсный паклитаксел (наб–паклитаксел)

Наб–паклитаксел – противоопухолевый препарат, в основе которого лежит нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином.

Считается, что при применении препарата наб–паклитаксел транспорт паклитаксела осуществляется посредством альбумина, что обеспечивает более высокое проникновение в опухолевую ткань, высокую биодоступность паклитаксела и его быструю доставку в опухолевые клетки.

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления суспензии для инфузии во флаконах по 100 мг.

Состав

1 флакон содержит:

Паклитаксел 100 мг, альбумин человека 900 мг.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

С соблюдением требований асептики приготовить суспензию для инфузии следующим образом: снять с флакона защитный колпачок, протереть пробку спиртовым раствором. При помощи стерильного шприца медленно (в течение как минимум 1 минуты) ввести во флакон 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Иглу шприца следует направить таким образом, чтобы раствор стекал по внутренней стенке флакона. Для предотвращения пенообразования избегать попадания 0,9% раствора натрия хлорида непосредственно на лиофилизат.

После того как весь раствор натрия хлорида будет введен во флакон, оставить его не менее чем на 5 минут для равномерного впитывания раствора лиофилизатом. Аккуратно вращая и/или переворачивая флакон в течение не менее 2 минут, добиться полного и равномерного распределения лиофилизата в объеме введенного раствора натрия хлорида с образованием однородной суспензии. Не допускать пенообразования. При образовании пены оставить флакон как минимум на 15 минут до полного оседания пены. В случае необходимости повторить вышеописанную процедуру до полного исчезновения агломератов. Готовый к применению препарат представляет собой однородную полупрозрачную суспензию белого или белого с желтоватым оттенком цвета без видимых механических включений. Допускается некоторое осаждение восстановленной суспензии.

При наличии осадка перед введением препарата следует снова, аккуратно переверачивая флакон, добиться однородности суспензии. Перед введением необходимо осмотреть суспензию на предмет наличия в ней любых видимых механических частиц. Если такие частицы обнаружены, не допускается введение восстановленной суспензии. Каждый миллилитр полученной суспензии содержит 5 мг альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела (перед введением дополнительное разбавление не требуется).

Общий объем суспензии для инфузии рассчитывают следующим образом:

Объем инфузии (мл) = общая доза (мг)/5(мг/мл).

Готовую суспензию препарата наб-паклитаксел в необходимом объеме, соответствующем рассчитанной дозе препарата, перенести в пустой стерильный инфузионный пакет. Применение для восстановления и введения препарата наб-паклитаксел устройств медицинского назначения (в частности, шприцев и пакетов для инфузии), в производстве которых в качестве смазывающего вещества используется силиконовое масло, может приводить к образованию белковых нитей. В связи с этим, для устранения возможности попадания таких белковых нитей в кровоток, инфузию препарата наб-паклитаксел следует проводить с применением встроенного фильтра с размером пор 15 мкм. Такой фильтр удаляет указанные частицы, не изменяя физических и химических характеристик восстановленной суспензии препарата. Применение фильтра с размером пор менее 15 мкм может приводить к его засорению и блокировке. Не рекомендуется использовать системы с функцией AirStop.

Длительность инфузии 30 минут.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Специальных исследований взаимодействия паклитаксела с другими препаратами не проводилось. В связи с тем, что метаболизм паклитаксела частично опосредован изоферментами CYP2C8 и CYP3A4 системы цитохрома P450, следует с осторожностью применять препарат наб-паклитаксел совместно с ингибиторами указанных ферментов (включая кетоконазол и другие противогрибковые средства — производные имидазола, эритромицин, циметидин, флуоксетин, гемфиброзил, ритонавир, саквинавир, индинавир и нелфинавир) или индукторами этих ферментов (включая рифампицин, карбамазепин, фенитон, эфавиренз, невирапин).

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Специфический антидот паклитаксела неизвестен. В случае передозировки препарата наб-паклитаксел проводят симптоматическое лечение и тщательное наблюдение за пациентом. Лечение должно быть направлено на основные прогнозируемые осложнения (миелосупрессию, мукозит и периферическую полинейропатию).

Меры по оказанию помощи при попадании препарата в окружающие ткани

При попадании препарата под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно, ввести стерильный солевой раствор или Рингера раствор лактатный/ацетатный для инфузий. Провести иммобилизацию конечности.

При попадании препарата в глаза их следует немедленно промыть большим количеством воды или раствором хлорида натрия.

В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды с мылом.

Особые указания

Данный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными средствами.

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время лечения и в течение 1 месяца после прекращения лечения препаратом наб-паклитаксел.

Мужчинам, получающим препарат наб-паклитаксел, не следует участвовать в зачатии ребенка в течение всего курса терапии, а также в течение 6 месяцев после ее окончания.

Гиперчувствительность

В редких случаях отмечались тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе очень редко — анафилактические реакции с летальным исходом. При появлении у пациента симптомов гиперчувствительности лечение препаратом должно быть немедленно прекращено без возможности последующего возобновления. Больному следует назначить симптоматическую терапию.

Условия хранения

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

9.5. Доцетаксел

Доцетаксел — противоопухолевый препарат растительного происхождения (из группы таксоидов). Накапливает тубулин в микротрубочках, препятствует их распаду, что нарушает фазу митоза и межфазные процессы в опухолевых клетках. Доцетаксел долгое время сохраняется в клетках, где концентрация его достигает высоких значений. Кроме того, доцетаксел проявляет активность в отношении некоторых клеток, продуцирующих в избыточном количестве р-гликопротеин, который кодируется геном множественной устойчивости. *In vivo* доцетаксел имеет широкий спектр активности в отношении опухолей мышей и перевиваемых опухолевых клеток человека.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

активное вещество: доцетаксел, тригидрат (количество эквивалентно безводному доцетакселу) — 20 мг;

вспомогательное вещество: полисорбат 80;

состав прилагаемого растворителя (13% раствор этанола в воде для инъекций): этанол 95% (V/V), вода для инъекций.

Доцетаксел, концентрат для приготовления раствора для инфузий 80 мг/2 мл

В 1 флаконе содержится:

активное вещество: доцетаксел, тригидрат (количество эквивалентно безводному доцетакселу) — 80 мг;

вспомогательное вещество: полисорбат 80;

состав прилагаемого растворителя (13% раствор этанола в воде для инъекций): этанол 95% (V/V), вода для инъекций.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Концентрат для приготовления раствора для инфузий не требует предварительного разбавления с помощью растворителя, т.к. уже готов для добавления к инфузионному раствору.

Если флаконы хранятся в холодильнике, то перед использованием необходимое количество флаконов концентрата оставляют постоять в течение 5 минут при комнатной температуре.

Необходимый объем концентрата в соответствии с требуемой дозой разводится в 250 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида (флакон для инфузий или инфузионный мешок). Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, то следует использовать больший объем жидкости для инфузии, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0,74 мг/мл.

Полученный раствор следует осторожно перемешать и использовать в течение 4 часов при комнатной температуре и в обычных условиях освещенности, включая 1 час введения инфузии больному.

Каждый флакон предназначен для одноразового применения и подлежит незамедлительному использованию.

Для предупреждения реакций повышенной чувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем больным до введения препарата доцетаксела в случае отсутствия противопоказаний необходимо провести премедикацию глюкокортикостероидами, например, дексаметазоном внутрь в дозе 16 мг/сут (по 8 мг два раза в день) в течение 3 дней, начиная за 1 день до введения доцетаксела.

У больных раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном в дозе 8 мг за 12, 3 и 1 час до начала введения доцетаксела.

Для снижения риска развития гематологических осложнений рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Длительность инфузии

Внутривенно в течение 1 часа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Исследования *in vitro* показали, что биотрансформация препарата может изменяться при одновременном применении веществ, индуцирующих или ингибирующих систему цитохром Р450-3А, или метаболизирующихся системой цитохром Р450-3А, таких как *циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, эритромицин и тропеандомицин*. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия.

При использовании доцетаксела в комбинации с *доксорубицином* клиренс доцетаксела увеличивается при сохранении его эффективности. При этом клиренс доксорубицина и уровень доксорубинола (метаболита доксорубицина) в плазме не меняется.

Клиренс *карбоплатина* при комбинированной терапии с доцетакселом увеличивается на 50%, чем при монотерапии карбоплатином.

При применении доцетаксела в комбинации с *трастузумабом* доцетаксел вводится на следующий день после введения трастузумаба или сразу же после последующего введения препарата трастузумаб, если при предшествовавшем введении трастузумаб переносился хорошо.

В комбинации с препаратом трастузумаб после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом: если доцетаксел и трастузумаб вводятся в один день, то доцетаксел вводится первым.

В комбинации с трастузумабом и карбоплатином: если доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб вводятся в один день, то первым вводится доцетаксел, затем карбоплатин, далее трастузумаб.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Основные ожидаемые проявления передозировки включают в себя подавление функции костного мозга, периферическую нейропатию и воспаление слизистых оболочек. В настоящее время антидот к доцетакселу неизвестен. В случае передозировки больного следует госпитализировать в специализированное отделение и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов. Больным следует как можно скорее назначить Г-КСФ. При необходимости – симптоматическая терапия.

Меры по оказанию помощи при попадании препарата в окружающие ткани

При попадании препарата под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Затем ввести гиалуронидазу 250 МЕ п/к; сухое тепло (теплый компресс на 15–20 минут 4 раза в сутки в первые 24–48 часов после экстравазации).

Или прикладывание пакета со льдом на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов после экстравазации. При применении холода инфильтрация гиалуронидазой нецелесообразна.

Провести иммобилизацию конечности. Аппликации с димексидом 25–50 % по 20–30 минут в течение 10–15 дней. При длительно сохраняющемся отеке, эритеме и боли необходимо обратиться к хирургу.

При попадании препарата в глаза их следует немедленно промыть большим количеством воды или раствором хлорида натрия.

В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды с мылом.

Особые указания

Следует проводить тщательное наблюдение за клиническим анализом крови у больных, получающих терапию доцетакселом. При развитии выраженной нейтропении (< 500/мкл в течение 7 дней) во время курса терапии доцетакселом рекомендуется снизить дозу препарата при последующих курсах или использовать адекватные симптоматические меры. Продолжать последующее лечение доцетакселом возможно после восстановления числа нейтрофилов до 1500/мкл.

Развитие реакций гиперчувствительности возможно на самых первых минутах инфузии доцетаксела. Легкие проявления гиперчувствительности (покраснение лица или локализованные кожные реакции) не требуют прерывания введения препарата. Тяжелые реакции гиперчувствительности (снижение артериального давления, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема) требуют немедленной отмены введения препарата и принятия соответствующих лечебных мероприятий по купированию данных осложнений. Повторное использование доцетаксела у таких пациентов не разрешается.

У больных, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м² и имеющих высокую активность сывороточных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ), более чем в 1,5 раза превышающую ВГН, в сочетании с повышением сывороточного уровня щелочной фосфатазы более чем в 2,5 раза выше ВГН, крайне высок риск развития тяжелых побочных эффектов: сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, стоматит и астения. В связи с этим у таких больных с повышенными показателями функции печени рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м². Функциональные пробы печени должны определяться до начала проведения терапии и перед каждым последующим циклом терапии доцетакселом. У больных с повышенным уровнем билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (> 3,5 ВГН) в сочетании с повышением уровня щелочной фосфатазы, более чем в 6 раз превышающей ВГН, доцетаксел применять не рекомендуется.

В связи с возможностью задержки жидкости необходимо тщательное наблюдение за больными с выпотом в плевральную полость, перикард или с асцитом. При появлении отеков — ограничение солевого и питьевого режима и назначение диуретиков.

При комбинированной терапии доцетакселом, доксорубицином и циклофосфамидом риск развития острой лейкемии сравним с риском при режимах лечения, содержащих антрациклин/циклофосфамид.

Условия хранения

Список Б. Хранить при температуре от +2 до +25 °С в защищенном от света месте.

9.6. Цисплатин

Цисплатин (цис-диаминдихлорплатина) представляет собой противоопухолевый препарат, содержащий тяжелый металл платину. Цисплатин обладает свойствами, сходными со свойствами бифункциональных алкилирующих агентов, образующих межтяжевые и внутритяжевые сшивки в ДНК, тем самым нарушая ее функции, что приводит к гибели клеток; при этом препарат не обладает циклической и фазовой специфичностью. Обладает иммуносупрессивными и радиосенсибилизирующими свойствами.

Лекарственная форма

Концентрированный раствор для приготовления инфузий 10 мг/20 мл, 25 мг/50 мл, 50 мг/100 мл.

Состав

1 мл раствора для инфузий содержит:

активное вещество: цисплатин 0,5 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, кислота хлористоводородная разбавленная, вода для инъекций.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

С целью стимуляции диуреза (до 100 мл/ч) и для максимального уменьшения нефротоксического действия препарата проводят гидратацию. Перед введением цисплатина внутривенно капельно вводится до 2 литров жидкости. Обильное потребление жидкости и поддержание диуреза необходимо соблюдать в течение 24 часов. Если интенсивная гидратация для поддержания адекватного диуреза окажется недостаточной, можно ввести осмотический диуретик (например, маннит).

Цисплатин вводится внутривенно капельно со скоростью не более 1 мг/мин. Длительные инфузии проводятся в течение 6–8–24 часов при условии достаточного диуреза до введения и во время введения препарата.

Цисплатин разбавляют в одном из следующих инфузионных растворов: 0,9% раствор натрия хлорида; 0,9%, 0,45% или 0,3% раствор натрия хлорида в 5% растворе глюкозы.

Иглы и системы для вливания, содержащие алюминиевые детали, не должны использоваться для введения данного препарата. Алюминий вступает в реакцию с цисплатином, вызывая образование осадка и снижение силы действия препарата.

Длительность инфузии

В течение 6–8–24 часов в виде внутривенной инфузии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Одновременное или последовательное применение цисплатина с антибиотиками — аминогликозидами (*гентамицин, канамицин, стрептомицин*) или с другими потенциально

нефротоксичными препаратами (например, *амфотерицин В*) может потенцировать его нефротоксическое и ототоксическое действие.

«Петлевые» диуретики (*фуросемид, клопамид, этакриновая кислота*) могут усиливать ототоксичность цисплатина.

Известно, что цисплатин может нарушать выведение через почки *блеомицина* и *метотрексата* (возможно, вследствие вызванного цисплатином нефротоксического действия) и усиливать токсичность этих препаратов.

При одновременном применении цисплатина, *гексаметилмеламина* и *пиридоксина* при лечении рака яичников отмечено сокращение продолжительности ремиссии.

У пациентов, получающих цисплатин и *противосудорожные препараты*, концентрация последних в сыворотке крови может снижаться до субтерапевтических значений. Цисплатин может вызывать повышение концентрации *мочевой кислоты* в крови. Поэтому у пациентов, которые одновременно принимают лекарственные средства для лечения подагры, такие как *аллопуринол, колхицин, пробенецид* или *сульфинпиразон*, может возникнуть необходимость коррекции дозировки этих препаратов, чтобы контролировать гиперурикемию и приступы подагры.

При взаимодействии цисплатина с *алюминием* образуется осадок. Не следует вводить с помощью инфузионных комплектов, содержащих алюминиевые части.

Если цисплатин используется в комбинации с *паклитакселом*, сначала следует вводить паклитаксел, а затем цисплатин.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Основными ожидаемыми осложнениями передозировки являются нарушения функции почек, печени, нарушения зрения (включая отслойку сетчатки) и слуха (глухота), выраженная миелосупрессия, неукротимая тошнота и рвота и/или неврит. При передозировке возможен летальный исход.

Антидот в случае передозировки цисплатина неизвестен. Эффект, хотя бы частичный, достигается только с помощью гемодиализа, если он применяется в течение первых трех часов после передозировки, поскольку платина быстро связывается с белками плазмы. Для устранения симптомов передозировки применяется симптоматическая терапия.

Меры по оказанию помощи при попадании препарата в окружающие ткани

При попадании препарата *под кожу* необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Затем катетер удалить и ввести антидот: 4 мл 25% раствора натрия тиосульфата развести в 25 мл стерильной воды, ввести по 2 мл на каждый 1 мл препарата, попавшего в ткани; если катетер удален, вводить подкожно. Обколоть место инъекции гидрокортизоном (50 мг/мл по 0,5 мл подкожно). Провести иммобилизацию конечности, прикладывать холод на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов.

При попадании препарата *на кожу* возникают кожные реакции.

При попадании на кожу немедленно смыть водой и мылом.

Особые указания

Больные на фоне лечения цисплатином периодически должны осматриваться неврологом. При явных симптомах токсического действия на ЦНС терапию цисплатином следует прекратить.

Перед началом терапии следует проводить аудиометрию, и в тех случаях, когда появляются симптомы поражения органа слуха или выявляются клинические нарушения слуха, показана повторная аудиометрия. При клинически значимых нарушениях слуха может потребоваться коррекция дозировки или отмена терапии.

В процессе лечения цисплатином необходим периодический анализ крови, определение содержания лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, форменных элементов крови, почечных и печеночных функциональных тестов, а также уровня электролитов в сыворотке крови. Повторно препарат не следует назначать до тех пор, пока содержание креатинина сыворотки крови не снизится до 1,5 мг/100 мл и менее и/или азот мочевины крови не снизится до 25 мг/100 мл и менее, содержание тромбоцитов в крови не станет 100000/мм³, лейкоцитов — не менее 4000/мм³.

При развитии аллергических реакций в виде отека лица, бронхоспазма, тахикардии и гипотонии следует применить адреналин, кортикостероиды и антигистаминные препараты.

Условия хранения

Список А. Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше +25 °С. Не замораживать. Разбавленные растворы препарата стабильны в течение 6–8 часов при температуре не выше +25 °С в защищенном от света месте.

9.7. Карбоплатин

Карбоплатин представляет собой неорганическое комплексное соединение, содержащее тяжелый металл платину. Основной механизм действия — связывание препарата с ДНК, в результате чего образуются преимущественно внутриспиральные сшивки, которые изменяют структуру ДНК и подавляют ее синтез (препятствуют разделению нитей ДНК). Этот эффект проявляется вне зависимости от фазы клеточного цикла. Гидратация карбоплатина, в результате которой образуется активная форма (формы) препарата, происходит медленнее, чем гидратация цисплатина. Несмотря на это, карбоплатин и цисплатин вызывают образование одинакового количества сшивок в ДНК и оказывают эквивалентное биологическое действие.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 мл концентрата содержит:

активное вещество: карбоплатин 10 мг;

вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфат безводный 1,2 мг; натрия гидроксид — до pH; вода для инъекций 994,30 мг.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Перед введением препарат разбавляют до концентрации 0,5 мг/мл 5% раствором декстрозы или 0,9% раствором натрия хлорида.

Перед применением раствор карбоплатина необходимо подвергнуть визуальному контролю на предмет наличия в нем механических включений и нарушения окраски. Введения жидкости до или после применения карбоплатина, а также форсированного диуреза не требуется. Введение осуществляется внутривенно.

Карбоплатин может применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Доза и схема приема препарата подбирается индивидуально.

Длительность инфузии

Карбоплатин вводится капельно в течение 15–60 минут.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы: выраженное проявление вышеперечисленных побочных эффектов.

Лечение: антидот неизвестен. Лечение симптоматическое. В первые 3 часа после введения препарата возможно применение гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение карбоплатина в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами или лучевой терапией может повысить риск возникновения гематологической токсичности. Сопутствующая терапия аминогликозидами, а также другими нефротоксическими и ототоксичными препаратами потенцирует токсическое действие карбоплатина на указанные органы.

Карбоплатин может взаимодействовать с *алюминием* с образованием черного осадка.

Если карбоплатин используется в комбинации с *паклитакселом*, сначала следует вводить паклитаксел, а затем карбоплатин.

В комбинации с *доцетакселом* и *трастузумабом*: если доцетаксел, карбоплатин и препарат трастузумаб вводятся в один день, то первым вводится доцетаксел, затем карбоплатин, далее трастузумаб.

Особые указания

Введение карбоплатина повторяют с интервалом не менее 4 недель при показателях тромбоцитов не менее 100000 клеток/мм³ крови и нейтрофилов не менее 2000 клеток/мм³ крови.

Больным с факторами риска, например, после проведения миелосупрессивной терапии или при низком функциональном статусе (ECOG/WHO/Zubrod – 2–4 балла или показатель ниже 80% по шкале Карновского) исходная доза должна быть снижена на 20–25%.

Больным старше 65 лет, а также в случае комбинированной терапии может потребоваться коррективная исходной и последующих доз.

Для пациентов, у которых наблюдаются симптомы умеренной или тяжелой гематологической токсичности (т.е. количество тромбоцитов и нейтрофилов меньше 50000 и 500/мм³ соответственно), следует рассмотреть возможность снижения дозы как в случаях монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения – на 25%.

Пациентам с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) в связи с повышенным риском развития тяжелой миелосупрессии дозу карбоплатина снижают.

Регулярно (раз в неделю) следует проводить контроль клинического анализа крови, функции почек (клиренс креатинина) и печени.

Периодически рекомендуется проводить неврологические осмотры, особенно у пожилых пациентов (старше 65 лет) и ранее проходивших терапию препаратами, содержащими платину.

Так как карбоплатин может вызывать ототоксические эффекты (проявляется снижением порога слышимости на верхних частотах), пациентам рекомендуется проводить аудиографические исследования до начала и в течение лечения. В случае клинически значимого нарушения функции слуха может потребоваться соответствующее изменение дозы препарата или прекращение лечения.

Во время лечения карбоплатином и как минимум в течение 3 месяцев после – пациентам не рекомендуется проводить вакцинацию.

Доза карбоплатина рассчитывается по площади под фармакокинетической кривой (AUC) по формуле Calvert (1989):

Доза карбоплатина = AUC × (клиренс креатинина + 25).

AUC = 5–7 при монокимиотерапии и у ранее нелеченых больных

AUC = 4–6 при использовании карбоплатина в комбинации и у ранее леченных больных.

Расчет клиренса креатинина проводят по формуле Cocrift и Gault (1978):

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{K \times (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}}$$

Для женщин $K = 1,05$, для мужчин $K = 1,25$

Не следует применять для приготовления и введения препарата иглы, шприцы, катетеры и инфузионные системы, содержащие алюминий, который может реагировать с карбоплатином, приводя к образованию осадка или потере активности препарата.

Меры по оказанию помощи при попадании препарата в окружающие ткани

При попадании препарата под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Затем катетер удалить и ввести антидот: 4 мл 25% раствора натрия тиосульфата развести в 25 мл стерильной воды, ввести по 2 мл на каждый 1 мл препарата, попавшего в ткани; если катетер удален, вводить подкожно. Обколоть место инъекции гидрокортизоном (50 мг/мл по 0,5 мл подкожно). Провести иммобилизацию конечности, прикладывать холод на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше +25 °С. Разбавленные растворы препарата стабильны в течение 8 часов при температуре +25 °С, в течение 24 часов при хранении в холодильнике при температуре +4 °С.

9.8. Циклофосфамид

Циклофосфамид является алкилирующим цитостатическим препаратом, химически близким к азотным аналогам иприта. Предполагается, что механизм действия включает образование поперечных сшивок между нитями ДНК и РНК, а также ингибирование синтеза белка.

Лекарственная форма

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Таблетки, покрытые сахарной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с белой сердцевинкой. Принимать внутрь за 30 мин до приема пищи или через 2 ч после еды.

Состав

Каждый флакон с порошком содержит:

активное вещество: циклофосфамид 200 мг;

вспомогательные вещества: нет.

Правила приготовления и особенности введения препарата

Непосредственно перед применением к содержимому одного флакона с дозировкой 200 мг добавляют 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Вещество легко растворяется при энергичном встряхивании после добавления растворителя. Если вещество не растворяется сразу и полностью, рекомендуется дать постоять флакону несколько минут.

Раствор пригоден для внутривенного назначения, при этом лучше проводить введение в виде внутривенной инфузии. При кратковременном внутривенном введении раствор циклофосфамида добавляют к раствору Рингера, 0,9% раствору натрия хлорида или раствору глюкозы до общего объема около 500 мл.

При парентеральном введении препарата следует учитывать, что растворы, содержащие этиловый спирт, могут приводить к снижению стабильности циклофосфамида.

Длительность инфузии: от 30 минут до 2 часов, в зависимости от объема раствора.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Индукторы микросомального окисления в печени могут индуцировать микросомальный метаболизм циклофосфамида, что приводит к повышенному образованию алкилирующих метаболитов, снижая тем самым период полувыведения циклофосфамида и повышая его активность. Применение циклофосфамида, вызывающего заметное и длительное подавление активности холинэстеразы, усиливает действие *суксаметония*, а также снижает или замедляет метаболизм *кокаина*, тем самым усиливая и/или увеличивая продолжительность его эффекта и повышая риск токсического действия.

При одновременном применении с *аллопуринолом*, кроме того, может усиливаться токсическое действие на костный мозг. При одновременном применении циклофосфамида и аллопуринола, *колхицина*, *пробенецида*, *сульфинпиразона* может потребоваться коррекция доз противоподагрических препаратов при лечении гиперурикемии и подагры; применение урикозурических противоподагрических препаратов может увеличивать риск нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты при использовании циклофосфамида.

Циклофосфамид может повышать *антикоагулянтную активность* в результате снижения в печени синтеза факторов свертывания крови и нарушения образования тромбоцитов, но может также и снижать активность антикоагулянтов посредством неизвестного механизма.

Пациентам не рекомендуется употреблять в пищу *грейпфрут* или пить сок из грейпфрута, поскольку в грейпфруте содержится соединение, которое может нарушать активность циклофосфамида и тем самым его действие.

Циклофосфамид усиливает кардиотоксическое действие *доксорубина* и *даунорубина*. Другие иммунодепрессанты (*азатиоприн*, *хлорамбуцил*, *глюкокортикостероиды*, *циклоспорин*, *меркаптопурин* и др.) повышают риск развития инфекций и вторичных опухолей.

При одновременном применении *ловастатина* у больных при трансплантации сердца возможно повышение риска острого некроза скелетных мышц и острой почечной недостаточности.

В сочетании с другими *миелосупрессивными препаратами* или *лучевой терапией* возможно аддитивное угнетение функции костного мозга.

Одновременное применение *цитарабина* в высоких дозах с циклофосфамидом при подготовке к трансплантации костного мозга приводило к повышению частоты кардиомиопатии с последующим смертельным исходом.

Не рекомендуется одновременное применение циклофосфамида и *индометацина*.

Запрещено сочетанное применение циклофосфамида и *этилового спирта*.

Меры по оказанию помощи при передозировке

Специфический антидот при передозировке препарата неизвестен. В случаях передозировки следует использовать поддерживающие меры, включая соответствующее лечение инфекций, проявлений миелосупрессии и/или кардиотоксичности.

Меры по оказанию помощи при попадании препарата в окружающие ткани

Обычно не отмечалось развития цитотоксических поражений тканей. Однако, учитывая возможность токсического действия, рекомендуется прервать введение препарата, отсосать введенный раствор, используя канюлю, после чего промыть место инъекции

0,9% раствором натрия хлорида и провести иммобилизацию конечности в первые 24–48 часов. Наложить сухой холодный компресс на место экстрavasации.

Особые указания

Во время лечения препаратом необходимо регулярно проводить анализ крови (особенно обращая внимание на содержание нейтрофилов и тромбоцитов) для оценки степени миелосупрессии, а также регулярно проводить анализ мочи на наличие эритроцитов, появление которых может предшествовать развитию геморрагического цистита.

Лечение циклофосфамидом следует прекратить:

1. При появлении признаков цистита с микро- или макрогематурией.
2. При снижении количества лейкоцитов $< 2500/\text{мкл}$ и/или тромбоцитов $< 100000/\text{мкл}$.
3. В случае возникновения инфекций в процессе терапии: или лечение должно быть прервано, или доза препарата должна быть снижена.
4. Пациентам после проведения адреналэктомии необходимо провести коррекцию доз как глюкокортикостероидов, применяющихся для заместительной терапии, так и препарата циклофосфамид.
5. Если в течение первых 10 дней после операции, проведенной под общей анестезией, больному назначают циклофосфамид, необходимо поставить об этом в известность анестезиолога.
6. Женщинам и мужчинам во время лечения циклофосфамидом следует использовать надежные методы контрацепции.

Условия хранения

Список А. В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше $+10^{\circ}\text{C}$.

9.9. Метотрексат

Метотрексат представляет собой антиметаболит, относящийся к группе аналогов фолиевой кислоты.

Активность метотрексата обусловлена ингибированием синтеза ДНК, РНК, тимидилата и белка в результате относительно необратимого связывания с дигидрофолатредуктазой, что препятствует восстановлению дигидрофолата в активный тетрагидрофолат.

Так как метотрексат оказывает действие в S-фазе клеточного цикла, то он наиболее активен в отношении тканей с высокой пролиферацией клеток, таких как опухолевая ткань, костный мозг, клетки эпителия. Кроме того, метотрексат обладает иммуносупрессивными свойствами.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций; концентрат для приготовления раствора для инфузий; таблетки. Таблетки по 2,5 мг.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Натриевую соль метотрексата вводят:

- внутримышечно;
- внутривенно (струйно или капельно);
- в спинномозговой канал.

Содержимое ампулы растворяют в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида. При использовании метотрексата натриевой соли в повышенных дозах растворяют содержимое ампулы (0,05 или 0,1 г продукта) в 40 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Длительность инфузии

Внутривенно капельно на протяжении 3–4 часов.

Способ применения и дозы

Внутрь за 1 час перед или через 1,5–2 часа после еды, не разжевывая по 2,5 мг 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Одновременное применение высоких доз метотрексата с различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая *аспирин* и другие *салицилаты*, *азапропозон*, *диклофенак*, *индометацин* и *кетопрофен*, может усиливать токсичность метотрексата, и в ряде случаев возможно тяжелое токсическое действие, иногда даже с летальным исходом. При соблюдении специальных мер предосторожности и проведении соответствующего мониторинга применение метотрексата в низких дозах (7,5–15 мг в неделю), в частности при лечении ревматоидного артрита, в комбинации с НПВП не противопоказано.

Одновременное использование *сульфаниламидов*, *производных сульфонилмочевин*, *фенитоина*, *фенилбутазона*, *аминобензойной кислоты*, *пробеницида*, *пириметамина* или *триметоприма*, ряда *антибиотиков* (*пенициллин*, *тетрациклин*, *хлорамфеникол*), *непрямых антикоагулянтов* и *гиполипидемических препаратов* (*холестирамин*) усиливает токсичность метотрексата.

Антибиотики, плохо всасывающиеся в ЖКТ (*тетрациклины*, *хлорамфеникол*), снижают абсорбцию метотрексата и нарушают его метаболизм вследствие подавления нормальной микрофлоры кишечника.

Ретиноиды, *азатиоприн*, *сульфасалазин* повышают риск развития гепатотоксичности. Парентеральное применение *ацикловира* на фоне интратекального введения метотрексата повышает риск развития неврологических нарушений.

Поливитаминовые препараты, содержащие *фолиевую кислоту* или ее производные, могут снизить эффективность терапии метотрексатом.

L-аспарагиназа является антагонистом метотрексата.

Проведение анестезии с использованием *динитрогена оксида* может привести к развитию непредсказуемой тяжелой миелосупрессии и стоматита.

Амиодарон может способствовать изъязвлению кожи.

Метотрексат снижает клиренс теофиллина.

У нескольких пациентов с псориазом или грибовидным микозом, получавших лечение метотрексатом в комбинации с PUVA-терапией (*метоксален* и *ультрафиолетовое облучение*), был выявлен рак кожи.

Следует соблюдать осторожность при одновременном введении *эритроцитарной массы* и метотрексата. Сочетание с радиотерапией может увеличивать риск некроза мягких тканей.

Метотрексат может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. При одновременном введении с *живой вакциной* могут развиваться тяжелые антигенные реакции.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

При случайной передозировке метотрексата рекомендуется использовать специфический антидот — кальция фолинат. Введение кальция фолината следует начать по возможности немедленно, желательнее в течение первого часа, в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата; последующие дозы вводят по мере надобности в зависимости от концентрации метотрексата в сыворотке крови.

Для предупреждения преципитации метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах проводят гидратацию организма и ощелачивание мочи.

При передозировке метотрексата при интратекальном введении сразу после того, как выявлены симптомы передозировки и предприняты меры по оказанию помощи при передозировке, следует произвести повторные люмбальные пункции для обеспечения быстрого дренажа спинномозговой жидкости, возможно нейрохирургическое вмешательство с вентрикулолюмбальной перфузией.

Все эти процедуры следует выполнять на фоне интенсивной поддерживающей терапии и системного введения больших доз кальция фолината.

Меры по оказанию помощи при попадании препарата в окружающие ткани

Выполнить иммобилизацию конечности в первые 24–48 часов. Наложить сухой холодный компресс на место экстрavasации.

Особые указания

Лекарственные формы, содержащие консерванты, в частности бензиловый спирт, запрещается использовать для интратекального введения и при высокодозной терапии. При введении высоких доз метотрексата необходим тщательный контроль для раннего выявления первых признаков токсических реакций.

Высокодозная терапия должна проводиться только опытными химиотерапевтами, которые могут контролировать концентрацию метотрексата в плазме крови в стационарных условиях под прикрытием кальция фолината.

Во время терапии метотрексатом в повышенных и высоких дозах необходимо следить за рН мочи: в день введения и в последующие 2–3 дня реакция мочи должна быть щелочной. Это достигается внутривенным капельным введением смеси, состоящей из 40 мл 4,2% раствора гидрокарбоната натрия и 400–800 мл изотонического раствора хлорида натрия накануне, в день лечения и в последующие 2–3 дня.

Лечение метотрексатом в повышенных и высоких дозах необходимо сочетать с усиленной гидратацией до 2 л жидкости в сутки. Введение метотрексата в дозе 2 г/м² и выше осуществляют под контролем его концентрации в сыворотке крови. Нормальным считается снижение содержания метотрексата в сыворотке крови через 22 часа после введения в 2 раза по сравнению с исходным уровнем.

Повышение уровня креатинина на 50% и более первоначального содержания и/или возрастание уровня билирубина требуют интенсивной дезинтоксикационной терапии.

Для профилактики токсичности в процессе лечения метотрексатом необходим периодический анализ крови (1 раз в неделю), определение содержания лейкоцитов и тромбоцитов, проведение печеночных и почечных функциональных тестов.

При развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать, в противном случае это может привести к развитию геморрагического энтерита и к гибели больного вследствие прободения кишечника. У больных с нарушенной функцией печени период выведения метотрексата увеличен, поэтому у таких больных терапию следует проводить с особой осторожностью, с применением сниженных доз.

Нарушение функции почек зависит от дозы. Риск нарушения повышен у больных с пониженной почечной функцией или с обезвоживанием, а также у больных, принимающих другие нефротоксические препараты. Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.

Условия хранения

Список Б. Раствор для инъекций и концентрат для приготовления раствора для инфузий: в защищенном от света месте при температуре +15 – +25 °С. Таблетки: в защищенном от света месте при температуре не выше +25 °С.

9.10. Гемцитабин

Противоопухолевое средство, антиметаболит группы аналогов пиримидина, подавляет синтез ДНК.

Проявляет циклоспецифичность, действуя на клетки в фазах S и G1/S. Метаболизируется в клетке под действием нуклеозидкиназ до активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Дифосфатные нуклеозиды ингибируют действие рибонуклеотидредуктазы (единственного фермента, катализирующего образование дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК).

Трифосфатные нуклеозиды способны встраиваться в цепь ДНК (в меньшей степени – РНК), что приводит к прекращению дальнейшего синтеза ДНК и запрограммированной гибели клетки (апоптоз). При сочетании гемцитабина с цисплатином эффективность лечения увеличивается до 69%. Гемцитабин является также сильным радиосенсибилизирующим средством даже в концентрациях более низких, чем цитотоксические.

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 флакон содержит:

активное вещество: гемцитабин (в форме гидрохлорида) 200 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 200 мг, натрия ацетата тригидрат 15 мг, натрия гидроксид 0,6 мг.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

В качестве растворителя используется только 0,9% раствор натрия хлорида без консервантов.

Для приготовления раствора препарата во флакон медленно вводят необходимое количество 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций и аккуратно встряхивают флакон до полного растворения содержимого (таблица 3).

Таблица 3. Рекомендации по приготовлению раствора гемцитабина

Дозировка препарата во флаконе	Необходимый объем 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций	Объем восстановленного раствора	Концентрация гемцитабина в растворе
200 мг	5 мл	5,26 мл	38 мг/мл
1000 мг	25 мл	26,3 мл	38 мг/мл
1500 мг	37,5 мл	39,5 мл	38 мг/мл

Полученный раствор должен быть прозрачным.

Максимальная концентрация восстановленного раствора гемцитабина не должна превышать 38 мг/мл, так как при более высоких концентрациях возможно неполное растворение препарата.

Приготовленный раствор гемцитабина, содержащий нужную дозу препарата, перед введением разбавляют 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций в количестве, достаточном для 30-минутной внутривенной инфузии.

Перед парентеральным введением раствора препарата следует убедиться в отсутствии в нем нерастворенных частиц и изменения цвета раствора.

Приготовленный раствор препарата предназначен только для однократного применения.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Специфических исследований взаимодействий гемцитабина не проводилось.

Иммунодепрессанты (*азатиоприн, хлорамбуцил, глюкокортикостероиды, циклофосфамид, циклоспорин, меркаптопурин*) увеличивают риск развития инфекций.

Другие виды взаимодействия

При одновременном применении с *живыми вирусными вакцинами* возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител в организме больного в ответ на введение вакцины.

Поэтому из-за риска системных, возможно летальных осложнений, особенно у больных со сниженным иммунным статусом, интервал между применением гемцитабина и таких вакцин должен быть не менее 3 месяцев или более (до 12 месяцев) в зависимости от иммунного статуса больного.

Исследования совместимости гемцитабина не проводились. Нельзя смешивать гемцитабин с другими лекарственными препаратами.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы: миелодепрессия, парестезия, выраженная кожная сыпь. При введении гемцитабина в дозах до 5700 мг/м² внутривенно капельно за 30 минут каждые 2 недели признаков передозировки не наблюдалось. Антитокс для гемцитабина неизвестен.

При подозрении на передозировку гемцитабина следует контролировать степень цитопении и при необходимости назначить симптоматическую терапию.

Особые указания

Перед каждым введением гемцитабина необходимо контролировать количество тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов в крови. При признаках угнетения функции костного мозга, вызванного препаратом, необходимо приостановить лечение или скорректировать дозу.

Обычно подавление функции костного мозга носит краткосрочный характер, не требует снижения дозы и редко приводит к необходимости прерывания лечения. Показатели периферической крови могут продолжать ухудшаться после прерывания терапии гемцитабином.

При применении гемцитабина в комбинации с другими противоопухолевыми химиопрепаратами необходимо учитывать риск кумулятивного подавления функции костного мозга.

Необходимо проводить регулярное обследование больного и оценку функции почек и печени.

Введение гемцитабина при метастазах в печени, при гепатите и алкоголизме в анамнезе, а также при циррозе печени увеличивает риск развития печеночной недостаточности. При появлении признаков развития нежелательных явлений со стороны дыхательной системы (например, отек легких, интерстициальный пневмонит или респираторный дистресс-синдром у взрослых) на фоне лечения гемцитабином лечение следует прекратить и назначить соответствующую терапию.

При появлении первых признаков микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение сывороточной концентрации билирубина, креатинина, азота мочевины или повышение активности лактатдегидрогеназы, гемцитабин должен быть отменен.

Увеличение длительности инфузии и частоты введений приводит к возрастанию токсичности.

Риск кожных реакций возрастает при наличии лучевой терапии в анамнезе.

В зависимости от степени токсичности дозу можно снижать в ходе каждого цикла или с началом нового цикла ступенчато.

Во время лечения и в течение 6 месяцев после окончания терапии гемцитабином следует использовать надежные *методы контрацепции*. Мужчинам, получающим гемцитабин, рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы до начала лечения в связи с риском бесплодия, обусловленным применением данного препарата.

При лечении пациентов, находящихся на контролируемой натриевой диете, следует учитывать содержание в препарате натрия в следующих количествах:

- флакон 200 мг гемцитабина медак содержит 3,5 мг (< 1 ммоль) натрия,
- флакон 1000 мг гемцитабина медак содержит 17,5 мг (< 1 ммоль) натрия,
- флакон 1500 мг гемцитабина медак содержит 26,3 мг (< 1 ммоль) натрия.

Влияние на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами

Данные о влиянии терапии гемцитабином на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами отсутствуют, однако, некоторые побочные действия препарата, такие как повышенная сонливость, могут отрицательно влиять на способность выполнять эти действия. В период лечения гемцитабином необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими 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!

Срок годности

2,5 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

9.11. 5-фторурацил

Фторурацил — противоопухолевое (цитостатическое) средство, антиметаболит урацила. Фторурацил нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК, угнетая деление раковых клеток. Механизм действия определяется метаболическим превращением его в 5-фтор-дезоксифуридин-монофосфат и 5-фторуридина трифосфат. 5-фтор-дезоксифуридин-монофосфат — конкурентный ингибитор фермента тимидинсинтазы, что ведет к блокированию синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты. Блокирует реакцию метилирования дезоксиуридиловой кислоты и ее превращение в тимидиловую кислоту, что приводит к дефициту тимидина. Фторурацил подавляет синтез рибонуклеиновой кислоты путем включения 5-фторуридина трифосфата в ее структуру вместо уридина трифосфата. Это приводит к нарушению процессинга рибонуклеиновой кислоты и синтеза белка.

Фторурацил обладает высокой миелотоксичностью и гастроинтестинальной токсичностью. Максимальная эффективность действия наблюдается в пролиферативных тканях (костный мозг, кожа, слизистая оболочка). В отличие от многих противоопухолевых препаратов, эффективен при опухолях желудочно-кишечного тракта.

Относительно высокотоксичен, особенно сильно нарушает функцию костного мозга и желудочно-кишечного тракта.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл.

Состав

1 мл раствора содержит:

активное вещество: фторурацил 50 мг;

вспомогательные вещества: натрия гидроксид — 14,7 мг, вода для инъекций — 966,7 мг.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Препарат вводят внутривенно струйно или путем медленной инфузии, внутриа- ртериально, внутривенно.

Для улучшения переносимости фторурацила больным иногда назначают кальция фолиат.

При применении в сочетании с кальция фолиатом дозу 5-фторурацила обычно уменьшают на 25–30%.

Перед применением раствора 5-фторурацила в случае образования осадка под воздействием низких температур раствор следует нагреть до +60 °С, энергично встряхивая, и затем охладить до комнатной температуры. Если осадок не растворился, препарат необходимо утилизировать с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Кальция фолиат усиливает терапевтический и токсический эффекты 5-фторурацила.

При применении в комбинации с другими *цитостатиками* и *интерфероном-альфа* также может наблюдаться усиление как противоопухолевого эффекта, так и токсичности фторурацила.

При длительном совместном применении с *митомицином* наблюдалось появление гемолитического уремического синдрома.

При комбинированной терапии в сочетании с другими *препаратами, угнетающими функцию костного мозга*, требуется коррекция доз 5-фторурацила.

При одновременном применении 5-фторурацила и *антрациклинов* может усиливаться кардиотоксический эффект последних.

При одновременном приеме с ингибиторами фермента дигидропиримидин дегидрогеназы, ответственного за катаболизм эндогенных и фторированных пиримидинов (*бривудин, соривудин*), значительно увеличивается токсичность 5-фторурацила. Препарат не следует применять после и совместно с терапией *аминофеназолом, фенилбутазоном* и *сульфонамидом*.

Хлордиазопоксид, дисульфирам, гризеофульвин и *изониазид* могут усиливать активность 5-фторурацила.

Фторурацил может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. Применение *живых вакцин* в период лечения 5-фторурацилом может привести к усиленной репликации вируса.

Левамизол может усиливать гепатотоксичность 5-фторурацила.

Метронидазол и *циметидин* могут повышать концентрацию 5-фторурацила в плазме, тем самым повышая его токсические эффекты.

Тиазиды могут усиливать миелотоксичность 5-фторурацила.

При одновременном применении 5-фторурацила, *фолиновой кислоты* и *винорельбина* возможно развитие воспаления слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта.

Если фторурацил применяется в комбинации с *оксалиплатином*, инфузия оксалиплатина должна предшествовать введению фторурацила.

Если фторурацил применяется в комбинации с *кальция фолинатом*, кальция фолинат вводят внутривенно капельно, перед введением фторурацила.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы: сонливость, тошнота, рвота, диарея, язвенный стоматит и желудочно-кишечное кровотечение, угнетение функции костного мозга (тромбоцитопения, лейкопения и агранулоцитоз).

Лечение: симптоматическое. Специфический антидот к фторурацилу неизвестен.

Возможно применение трансфузии лейкоцитарного и тромбоцитарного концентратов, необходимо корректировать электролитный баланс.

Особые указания

При адекватно подобранной терапии 5-фторурацилом обычно развивается лейкопения. Минимальное количество лейкоцитов обычно наблюдается в период между 7-14 днями первого курса терапии, но иногда этот минимум может наблюдаться и через 20 дней, который возвращается к норме к 30 дню терапии. В процессе терапии 5-фторурацилом необходимо не реже одного раза в неделю выполнять клинический анализ крови.

При появлении стоматита, диареи, кровотечения из желудочно-кишечного тракта или любой другой локализации лечение препаратом необходимо прекратить до исчезновения этих симптомов.

При значительном снижении массы тела, сниженной функции костного мозга, нарушении функции печени или почек, в ранний послеоперационный период (до 30 дней) после обширного хирургического вмешательства начальная доза должна быть уменьшена на 1/3 или 1/2.

Следует соблюдать осторожность при назначении больным, ранее подвергавшимся воздействию высоких доз радиации на область малого таза или получавших алкилирующие препараты.

Поскольку при одновременном приеме с ингибиторами фермента дигидропиримидин дегидрогеназы (бривудин, соривудин) значительно увеличивается токсичность 5-фторурацила, необходим перерыв перед приемом препарата 5-фторурацила для восстановления активности эндогенных и фторированных пиримидинов.

При длительных инфузиях препарат следует предохранить от воздействия света.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше + 25 °С.

Справочная информация

Дигидропиримидин дегидрогеназа (DPD) — один из основных ферментов, участвующих в катаболизме фторурацила, под его воздействием последний превращается во фтор-5,6-дигидроурацил, а затем во фтор-уреидопропионат и в конце концов — во фтор-β-аланин. DPD находится в основном в печени, где происходит 80% катаболизма фторурацила.

Низкая экспрессия DPD определяет большую эффективность терапии препаратами фторурацила, но в то же время является негативным прогностическим фактором.

С другой стороны, полное отсутствие DPD — опасный наследственный аутосомно-рецессивный синдром, который может быть связан с развитием потенциально летальных осложнений терапии фторурацилом (в первую очередь, в результате диареи). Однако частота встречаемости DPD-синдрома недостаточно высока, чтобы рекомендовать рутинное определение данного фермента.

9.12. Капецитабин

Капецитабин — производное фторпиримидина карбамата, пероральный цитостатик, активирующийся в ткани опухоли и оказывающий на нее селективное цитотоксическое действие. *In vitro* капецитабин не обладает цитотоксическим эффектом, *in vivo* превращается в 5-фторурацил (5-ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму. Образование 5-ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора — тимидинфосфорилазы (дТдФазы), что сводит к минимуму системное воздействие 5-ФУ на здоровые ткани организма.

Последовательная ферментная биотрансформация капецитабина в 5-ФУ создает более высокие концентрации препарата в тканях опухоли, чем в окружающих здоровых тканях. После перорального назначения капецитабина больным раком толстой кишки концентрация 5-ФУ в ткани опухоли больше его концентрации в прилежащих здоровых тканях в 3,2 раза. Соотношение концентраций 5-ФУ в ткани опухоли и плазме — 21,4, соотношение его концентрации в здоровых тканях и в плазме — 8,9. Активность тимидинфосфорилазы в первичной колоректальной опухоли также в 4 раза выше, чем в прилежащих здоровых тканях.

В опухолевых клетках у больных раком молочной железы, желудка, толстой кишки, шейки матки и яичников содержится больше тимидинфосфорилазы, способной превращать 5'-ДФУР (5'-дезоксидеозокси-5-фторуридин) в 5-ФУ, чем в соответствующих здоровых тканях.

Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют 5-ФУ в 5-фтор-2-дезоксисуридина монофосфат (ФДУМФ) и 5-фторуридина трифосфат (ФУТФ). Эти метаболиты повреждают клетки посредством двух различных механизмов. Во-первых, ФДУМФ и фолатный кофактор N5-10-метилентетрагидрофолат связываются с тимидилат синтазой (ТС) с образованием ковалентно связанного третичного комплекса. Это связывание подавляет образование тимидилата из урацила. Тимидилат является необходимым предшественником тимидина трифосфата, который, в свою очередь, крайне важен для синтеза ДНК, так что недостаток этого вещества может привести к угнетению клеточного деления. Во-вторых, в процессе синтеза РНК транскрипционные ферменты ядра могут ошибочно включить в нее ФУТФ вместо уридина трифосфата (УТФ). Эта метаболическая «ошибка» нарушает процессинг РНК и синтез белка.

Противоопухолевое действие

Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы, при неэффективности химиотерапии, включающей паклитаксел и препарат антрациклинового ряда, или при наличии противопоказаний к терапии антрациклинами.

Адьювантная химиотерапия трижды негативного рака молочной железы при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В 1 таблетке содержится:

активное вещество: 500 мг капецитабина;

вспомогательные вещества: лактоза — 91,11 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 91,11 мг, кроскармеллоза натрия — 32,8 мг, гипромеллоза — 2,02 мг, магния стеарат — 10,93 мг.

Состав оболочки: пленочное покрытие — 6,56 мг (гипромеллоза — 38,46%, тальк — 30,77%, титана диоксид (E171) — 29,41%, краситель железа оксид красный (E172) — 0,68%, краситель железа оксид желтый (E172) — 0,68%).

Способ применения и дозы

Внутрь, запивая водой, не позже чем через 30 минут после еды.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

В комбинации с *циклофосфамидом* возможно усиление цитотоксичности (в опухолевой ткани повышается активность тимидинфосфорилазы). При одновременном приеме с кумариновыми антикоагулянтами (*варфарин* и *фенпрокумон*) возможны нарушения показателей свертывания и кровотечения (возникали в пределах от нескольких дней до нескольких месяцев от начала терапии капецитабином, в одном случае — через месяц после ее завершения). Повышает концентрацию *фенитоина* в плазме. Антациды, содержащие *гидроксиды алюминия и магния*, повышают концентрации капецитабина и 5'-ДФ-ЦТ в плазме. *Соривудин* и аналоги усиливают токсичность фторпиримидинов (угнетают дигидропиримидиндегидрогеназу). *Кальция фолинат, паклитаксел, доцетаксел* не влияют на фармакокинетические свойства капецитабина и его метаболитов.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы острой передозировки включают тошноту, рвоту, диарею, воспаление слизистой оболочки (мукозит), раздражение ЖКТ и кровотечения, а также угнетение функции костного мозга.

Лечение передозировки должно включать стандартный комплекс терапевтических и поддерживающих мероприятий, направленных на коррекцию клинических симптомов и предупреждение возможных осложнений.

Особые указания

Коррекция дозы

При токсичности 1 степени дозу не меняют. При токсичности 2 и 3 степени терапию препаратом капецитабин следует прервать.

При исчезновении признаков токсичности или уменьшении последней до 1 степени, проведение терапии препаратом капецитабин может быть возобновлено в полной дозе или скорректировано согласно рекомендациям, указанным в таблице ниже.

При развитии признаков токсичности 4 степени лечение следует прекратить или временно прервать до купирования или уменьшения симптомов до 1 степени, после чего применение препарата можно возобновить в дозе, составляющей 50% от начальной.

Пациент должен немедленно сообщить врачу о развившихся у него нежелательных явлениях. Следует немедленно прекратить прием препарата капецитабин при возникновении токсичности тяжелой или средней степени тяжести.

Если из-за токсических явлений было пропущено несколько приемов препарата капецитабин, то эти дозы не восполняют.

Гематологическая токсичность

Терапию препаратом капецитабин следует прервать при обнаружении признаков гематологической токсичности 3 или 4 степени.

В приведенной ниже таблице 5 указаны рекомендации по изменению дозы препарата капецитабин в случае развития токсических явлений, связанных с его применением.

Таблица 4. Схема коррекции дозы препарата капецитабин

Степень токсичности по NCI-CTCAE*	Изменение дозы в ходе цикла терапии	Коррекция дозы в ходе следующего цикла (% от начальной дозы)
Степень 1	продолжать в той же дозе	продолжать в той же дозе
Степень 2		
– при 1-м появлении	прервать терапию до разрешения до степени 0-1	100%
– при 2-м появлении		75%
– при 3-м появлении		50%
– при 4-м появлении	полностью прекратить терапию	не применимо
Степень 3		
– при 1-м появлении	прервать терапию до разрешения до степени 0-1	75%
– при 2-м появлении		50%
– при 3-м появлении	полностью прекратить терапию	не применимо
Степень 4		
– при 1-м появлении	полностью прекратить терапию ИЛИ, если врач считает, что в интересах пациента продолжать лечение, прервать терапию до разрешения до степени 0-1	50%
– при 2-м появлении	полностью прекратить терапию	не применимо

* Использованы общие терминологические критерии нежелательных явлений Программы по оценке противоопухолевой терапии Национального института рака США, NCI-CTCAE, версия 4.

У больных с метастазами в печени и легких или умеренным нарушением функции печени не требуется изменение начальной дозы. Однако этих больных следует тщательно наблюдать. Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось.

Рекомендуется уменьшение начальной дозы до 75% у больных с исходной умеренной почечной недостаточностью (КК 30–50 мл/мин, по формуле Кокрофта).

У больных с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 51–80 мл/мин) коррекция начальной дозы не требуется.

В случае возникновения у пациента нежелательного явления 2, 3 или 4 степени тяжести, необходим его тщательный мониторинг и немедленный перерыв проводимой терапии с целью последующей коррекции дозы препарата в соответствии с рекомендациями, указанными в таблице 1. Если рассчитанный КК снизился во время проведения терапии до уровня менее 30 мл/мин, терапию препаратом капецитабин следует прекратить.

Диарея

Лечение препаратом капецитабин может вызвать диарею, иногда тяжелую. Больных с тяжелой диареей следует тщательно наблюдать, а при развитии дегидратации необходимо проводить регидратацию и возмещение потери электролитов. Стандартные противодиарейные препараты (например, лоперамид) следует назначать как можно раньше по медицинским показаниям. При необходимости следует уменьшить дозу препарата капецитабин.

Дегидратация

Дегидратацию следует предупреждать или устранять в самом начале возникновения. Дегидратация может быстро развиваться у больных с анорексией, астенией, тошнотой, рвотой или диареей.

При развитии дегидратации 2 степени или выше лечение препаратом капецитабин следует немедленно прервать и провести регидратацию. Лечение нельзя возобновлять до завершения регидратации и устранения или коррекции вызвавших ее факторов. Дозу препарата следует модифицировать в соответствии с рекомендациями для нежелательных явлений, приведших к дегидратации.

Токсичность

Спектр кардиотоксичности при лечении капецитабином аналогичен таковому при использовании других фторпиримидинов и включает инфаркт миокарда, стенокардию, аритмии, остановку сердца, сердечную недостаточность и изменения на ЭКГ. Эти нежелательные явления более характерны для больных, страдающих ИБС в анамнезе.

В редких случаях неожиданные тяжелые явления токсичности (например, стоматит, диарея, нейтропения и нейротоксичность), ассоциированные с 5-ФУ, обусловлены недостаточной активностью дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД). Таким образом, нельзя исключить связь между сниженной активностью ДПД и более выраженной, потенциально летальной токсичностью 5-ФУ.

Проявлением кожной токсичности препарата капецитабин является развитие ладонно-подошвенного синдрома (синонимы – ладонно-подошвенная эритродизестезия или акральная эритема, вызванная химиотерапией). При возникновении ладонно-подошвенного синдрома 2-й или 3-й степени терапию препаратом капецитабин следует прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1-й степени. При возникновении синдрома 3-й степени последующие дозы препарата должны быть уменьшены.

Гипербилирубинемия

Препарат капецитабин может вызвать гипербилирубинемия. Если в связи с лечением препаратом капецитабин отмечается гипербилирубинемия $> 3 \times$ ВГН или повышение активности печеночных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) $> 2,5 \times$ ВГН, лечение следует прервать.

Проведение терапии можно возобновить при снижении уровня билирубина и активности печеночных аминотрансфераз ниже указанных пределов.

Применение препарата у пациентов пожилого и старческого возраста

Частота токсических явлений со стороны ЖКТ у пациентов с колоректальным раком в возрасте 60–79 лет, получавших монотерапию капецитабин, не отличалась от таковой в общей популяции больных. У пациентов 80 лет и старше обратимые нежелательные явления со стороны ЖКТ 3-й и 4-й степени, такие как диарея, тошнота и рвота, развивались чаще. У пациентов ≥ 65 лет, получавших комбинированную терапию капецитабином и другими противоопухолевыми препаратами, отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций 3-й и 4-й степени тяжести и нежелательных явлений, которые приводили к прекращению терапии, по сравнению с пациентами моложе 65 лет.

При анализе данных безопасности у пациентов ≥ 60 лет, получавших комбинированную терапию препаратами капецитабин и доцетаксел, отмечено увеличение частоты связанных с терапией нежелательных явлений 3-й и 4-й степени тяжести, серьезных нежелательных явлений и ранней отмены терапии из-за нежелательных явлений по сравнению с таковыми у пациентов моложе 60 лет.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата капецитабин пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Как и при лечении фторурацилом, частота развития связанных с проводимой терапией нежелательных явлений 3-й и 4-й степени тяжести была выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30–50 мл/мин).

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью во время терапии препаратом капецитабин должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Влияние нарушения функции печени, не обусловленной метастатическим поражением печени или тяжелой печеночной недостаточностью, на распределение препарата капецитабин неизвестно.

Одновременный прием с антикоагулянтами кумаринового ряда

У больных, принимавших препарат капецитабин одновременно с антикоагулянтами кумаринового ряда (варфарин и фенпрокумон), сообщалось о нарушениях показателей свертывания и/или кровотечениях через несколько дней или месяцев от начала терапии капецитабином, а в нескольких случаях — в течение одного месяца после ее завершения.

В исследовании лекарственного взаимодействия после однократного введения варфарина в дозе 20 мг препарат капецитабин увеличил AUC S-варфарина на 57%, а величину международного нормализованного отношения (МНО) — на 91%. У пациентов, одновременно принимающих препарат капецитабин и антикоагулянты кумаринового ряда, необходимо тщательно следить за показателями свертывания (протромбиновое время или МНО), дозу антикоагулянта следует подбирать в соответствии с этими показателями.

Одновременный прием с субстратами цитохрома P450

Специальных исследований лекарственного взаимодействия капецитабина с другими препаратами, метаболизирующимися изоферментом 2C9 системы цитохрома P450, не проводилось. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата капецитабин вместе с этими препаратами.

Одновременный прием с фенитоином

При одновременном приеме препарата капецитабин и фенитоина сообщалось об увеличении концентрации последнего в плазме. Специальных исследований межлекарственного взаимодействия препарата капецитабин и фенитоина не проводилось, однако предполагается, что в основе механизма взаимодействия лежит подавление изофермента CYP2C9 под влиянием капецитабина. У пациентов, получающих одновременно фенитоин и препарат капецитабин, необходимо регулярно контролировать концентрацию фенитоина в плазме.

Одновременный прием с антацидами

При оценке фармакокинетических параметров препарата капецитабин при одновременном приеме с антацидами, содержащими алюминия гидроксид и магния гидроксид, отмечено небольшое повышение концентрации капецитабина и одного из метаболитов (5'-ДФЦТ) в плазме крови. На три основных метаболита капецитабина (5'-ДФУР, 5-ФУ и ФБАЛ) исследуемые средства влияния не оказывали.

Одновременный прием с кальция фолинатом (лейковорином)

Кальция фолинат не влияет на фармакокинетические свойства капецитабина и его метаболитов. Однако возможно усиление токсического эффекта капецитабина за счет влияния кальция фолината на фармакодинамику препарата капецитабин.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат капецитабин может оказывать нежелательное влияние на способность к вождению автомобиля и работе с механизмами, так как данный препарат способен вызывать спутанность сознания, энцефалопатию, симптомы мозжечковых нарушений (атаксия, дизартрия, нарушение равновесия и координации), повышенную сонливость. При возникновении вышеперечисленных симптомов следует воздержаться от управления

транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше + 30 °С.

9.13. Этопозид

Этопозид представляет собой полусинтетическое производное подофиллотоксина. Механизм действия связан с ингибированием топоизомеразы II. Этопозид оказывает цитотоксическое действие за счет повреждения ДНК. Препарат блокирует митоз, вызывая гибель клеток в G-фазе и поздней S-фазе митотического цикла. Высокие концентрации препарата вызывают лизис клеток в премитотической фазе.

Этопозид также подавляет проникновение нуклеотидов через плазматическую мембрану, что препятствует синтезу и восстановлению ДНК.

Лекарственная форма

Раствор для инфузий концентрированный.

Капсулы по 25 мг, 50 мг, 100 мг.

Состав

Раствор для инфузий

1 мл раствора содержит:

активное вещество: этопозид 20,0 мг;

вспомогательные вещества: макроголь, полисорбат 80, бензиловый спирт, лимонная кислота, этанол.

Капсулы

1 капсула содержит:

активное вещество: этопозид 25 мг, 50 мг или 100 мг;

вспомогательные вещества: глицерол, ангидрид лимонной кислоты, макрогол, гидроксипропилцеллюлоза;

состав капсулы: желатин, D-сорбитол, глицерин, этилпара-гидроксibenзоат, пропилпарагидроксibenзоат, оксид титана, оксид красного железа, соляная кислота.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Перед использованием следует произвести визуальную оценку раствора на предмет выявления твердых частиц или изменения цвета.

Перед введением этопозид разбавляют 0,9% раствором хлористого натрия или 5% раствором декстрозы до конечной концентрации 0,2–0,4 мг/мл. Нельзя допускать контакта с буферными водными растворами с pH выше 8.

Длительность инфузии

Препарат вводят путем 30–60-минутной внутривенной инфузии.

Способ применения и дозы

Натошак внутрь.

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Этопозид нельзя смешивать с другими лекарственными средствами в одном растворе.

Фармацевтически несовместим с растворами, имеющими щелочные значения pH.

Противоопухолевое действие этопозид усиливается при применении его в комбинации с *цисплатином* (следует учитывать, что у больных, прежде получавших лечение цисплатином, выведение этопозид может быть нарушено).

В связи с иммунодепрессивным действием препарата и возможностью развития тяжелой инфекции не рекомендуется во время химиотерапии применять *живые вакцины*. Вакцинацию следует проводить спустя 3 месяца после завершения терапии.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Основные предполагаемые проявления *передозировки* — миелосупрессия и токсические эффекты со стороны желудочнокишечного тракта. *Лечение* — симптоматическое. Специфический антидот неизвестен.

Меры по оказанию помощи при попадании препарата в окружающие ткани

При *попадании* препарата *под кожу* необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Затем ввести гиалуронидазу (150 МЕ в 1–2 мл п/к) иглой 25 g, обкалывая место вокруг экстравазации. Провести иммобилизацию конечности, прикладывать теплый компресс на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов.

Возможна аппликация гидрокортизоновой мази при воспалительной реакции.

Оставшийся препарат вводят в другую вену.

При *попадании* препарата *в глаза* их следует немедленно промыть большим количеством воды или раствором хлорида натрия.

В случае *попадания* препарата *на кожу* необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды с мылом.

Особые указания

Подавление функции костного мозга является дозопредельным действием препарата этопозид. Регулярное наблюдение за составом крови необходимо проводить перед началом лечения, в перерывах и перед каждым последующим курсом препарата. Если до начала терапии препаратом этопозид проводилась лучевая терапия и/или химиотерапия, то выбор режима дозирования следует проводить с учетом выраженности угнетения функции костного мозга.

В случае снижения числа тромбоцитов ниже 50000/мкл и/или абсолютного числа нейтрофилов до 500/мкл терапию необходимо прекратить до полного восстановления показателей крови.

Больным с печеночной или почечной недостаточностью необходима коррекция режима дозирования и регулярный контроль функции почек и печени.

Раствор препарата этопозид для внутривенного введения в качестве наполнителя содержит этиловый спирт, что может быть фактором риска для пациентов, страдающих заболеваниями печени, алкоголизмом и эпилепсией, а также для детей.

Условия хранения

Список Б. В защищенном от света месте, при температуре от +15 до +25 °С.

9.14. Эрибулин

Эрибулин относится к ингибиторам динамики микротрубочек, принадлежавшим к галихондриновой группе противоопухолевых препаратов. По своей структуре препарат представляет собой упрощенный аналог галихондрина В, натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadae*. Эрибулин тормозит фазу роста микротрубочек, не влияя на фазу укорачивания, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью. Противоопухолевое действие эрибулина реализуется через тубулиноопосредованный антимиотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G2/M и нарушению формирования мито-

тических веретен, что в итоге приводит к апоптической гибели клетки в результате длительной необратимой блокировки митоза. Эрибулин также влияет на микроокружение опухоли и ее фенотип с помощью механизмов, которые не связаны с его антимитотическим эффектом.

Эти дополнительные эффекты эрибулина включают:

1. ремоделирование сосудистого русла опухоли, при котором улучшается перфузия центральной части опухоли и снижается ее гипоксия;
2. фенотипический подход более агрессивных мезенхимальных фенотипов в менее агрессивные эпителиальные посредством инверсии эпителиально-мезенхимального перехода.

Лекарственная форма

Раствор для внутривенного введения.

Состав

В одном флаконе содержится:

активное вещество: эрибулина мезилат;

вспомогательные вещества: этанол, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий

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

Для получения раствора для инфузий содержимое флакона (1,4 мг/м²) растворяют в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Длительность инфузии

Внутривенно струйно, в течение 2–5 минут медленно.

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Данный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами. Раствор для инъекций эрибулин не следует разводить в 5% растворе декстрозы для инфузий.

Эрибулин преимущественно экскретируется с желчью. Транспортный белок, отвечающий за этот процесс, не выявлен. В связи с этим не рекомендуется одновременное с эрибулином применение препаратов (например, таких как *циклоспорин, ритонавир, саквинавир, лопинавир, эфавиренц, верапамил, кларитромицин, хинин, хинидин, дизопирамид*), являющихся ингибиторами печеночных транспортных белков (органического анионтранспортного белка (OATPs), Р-гликопротеина, белков множественной лекарственной устойчивости (MDR).

Не рекомендуется одновременный прием с *рифампицином, карбамазепином, зверобоем продырявленным*, поскольку эти препараты могут привести к заметному снижению концентрации эрибулина в плазме.

Лекарственное взаимодействие с *ингибиторами изофермента СУР3А4 цитохрома Р-450* не ожидается.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

В одном случае передозировки пациенту ошибочно было введено 8,6 мг препарата эрибулин (примерно в 4 раза выше запланированной дозы), в результате чего развилась реакция гиперчувствительности III степени на 3-й день и нейтропения III степени на 7-й день.

Обе нежелательные реакции разрешились при помощи поддерживающей терапии. Антидот при передозировке препарата эрибулин неизвестен. В случае передозировки рекомендуется постоянное наблюдение за пациентом и использование симптоматической терапии.

Меры по оказанию помощи при попадании препарата в окружающие ткани

При приготовлении раствора рекомендуется использовать перчатки, защитные очки и защитную одежду. В случае попадания раствора препарата на кожу необходимо сразу же тщательно промыть этот участок кожи водой с мылом. При контакте препарата со слизистыми оболочками место контакта необходимо тщательно промыть водой.

Особые указания

Миелосупрессия является дозозависимой и в первую очередь выражается в виде нейтропении. У каждого пациента перед введением эрибулина необходимо провести клинический анализ крови. Лечение препаратом эрибулин можно начинать только при АЧН выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и числе тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$. Менее чем у 5% пациентов, получавших эрибулин, наблюдалась фебрильная нейтропения, а также при тяжелой нейтропении или тромбоцитопении следует скорректировать лечение. При активности АЛТ или АСТ, превышающей ВГН более чем в полтора раза, также повышается риск развития нейтропении IV степени и фебрильной нейтропении, хотя данные, подтверждающие эту зависимость, ограничены. Не рекомендуется назначать препарат эрибулин пациентам, имеющим синдром врожденного удлинения интервала QT.

Условия хранения

При температуре от +8 до +25 °С. Не замораживать и не хранить в холодильнике.

9.15. Иксабепилон

Препарат иксабепилон является представителем нового класса противоопухолевых препаратов — эпотилонов и их аналогов. Природные эпотилоны выделены из миксобактерии *Sorangium cellulosum*. Эпотилоны обладают способностью стабилизировать динамику микротрубочек, что приводит к блокаде митоза опухолевых клеток и, в конечном счете, к их апоптозу и гибели. Механизм связывания природных эпотилонов и их аналогов с тубулином отличается от такового у других веществ, стабилизирующих микротрубочки.

Иксабепилон — полусинтетический аналог эпотилона В, 16-членного полипептидного макролида, в котором лактон заменен на химически модифицированный лактам, что позволило повысить его стабильность, степень связывания с белками и противоопухолевое действие.

Иксабепилон обладает низкой чувствительностью ко многим факторам опухолевой устойчивости, в том числе к таким переносчикам как протеин множественной лекарственной устойчивости (MRP-1) и Р-гликопротеин (Р-gp), участвующим в формировании врожденной и приобретенной устойчивости к действию противоопухолевых средств. Связываясь с тубулином, иксабепилон активно ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ β -тубулина, в том числе β_{III} -изоформ тубулина, избыточную экспрессию которого связывают с развитием устойчивости к таксанам.

В условиях *in vivo* иксабепилон активен на различных моделях опухоли человека, включая устойчивые к действию противоопухолевых средств типы опухоли, вызывающие избыточную экспрессию Р-gp, MRP-1, β_{III} -изоформ тубулина. Иксабепилон проявляет активность на моделях опухолей, устойчивых к действию различных препаратов, в том числе таксанов, антрациклинов и алкалоидов барвинка. В сочетании с капецитабином в условиях *in vivo* наблюдается синергизм противоопухолевой активности обоих препаратов. Помимо непосредственного противоопухолевого действия, иксабепилон обладает антиангиогенным эффектом.

Противоопухолевое действие

Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы при неэффективности предшествующей терапии:

- в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами, при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами;
- в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами.

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 15 мг: флакон, 2 шт.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 45 мг: флакон, 2 шт.

Состав

В 1 флаконе: иксабепилон 15 мг или 45 мг.

Способ применения и дозы

Чтобы минимизировать риск развития реакций гиперчувствительности, всем пациентам приблизительно за 1 час до инфузии препарата иксабепилон следует провести адекватную премедикацию с использованием:

- блокатора H1-гистаминовых рецепторов (например, дифенгидрамин 50 мг внутрь или его эквивалент) и
- блокатора H2-гистаминовых рецепторов (например, ранитидин 150–300 мг внутрь или 50 мг внутривенно, или его эквивалент).

При наличии в анамнезе повышенной чувствительности к иксабепилону дополнительно к премедикации блокаторами H1- и H2-гистаминовых рецепторов требуется премедикация глюкокортикостероидами (например, дексаметазон 20 мг внутривенно за 30 мин до инфузии препарата иксабепилон или внутрь за 12 и 6 часов до инфузии препарата иксабепилон).

Рекомендуемая доза препарата иксабепилон, при его сочетании с капецитабином, составляет 40 мг/м² внутривенно, в виде 3-часовой инфузии каждые 3 недели; капецитабин принимают по 1000 мг/м² 2 раза в день (через 30 мин после еды) в течение 2 недель, с последующим 7-дневным перерывом.

При монотерапии рекомендуемая доза препарата иксабепилон составляет 40 мг/м² внутривенно, в виде 3-х часовой инфузии каждые 3 недели.

Дозу препарата иксабепилон при площади поверхности тела, превышающей 2,2 м², рассчитывают исходя из площади поверхности тела 2,2 м².

Инструкции по приготовлению и введению препарата

Растворение препарата

Флаконы с лиофилизатом и растворителем вынимают из холодильника и выдерживают при комнатной температуре (+20 – +25 °C) около 30 минут. Вначале во флаконе с растворителем может наблюдаться выпадение осадка, который растворяется при достижении комнатной температуры.

Как и при работе с другими противоопухолевыми препаратами, следует соблюдать осторожность при приготовлении и введении раствора иксабепилона!

Указанные действия должны проводиться специально обученным персоналом с использованием защитных перчаток в специально отведенном для этих целей помещении в асептических условиях!

В асептических условиях с помощью шприца соответствующего размера медленно вводят растворитель во флакон с лиофилизатом.

Содержимое флакона с дозировкой 15 мг восстанавливают с помощью 8 мл растворителя, содержимое флакона с дозировкой 45 мг восстанавливают с помощью 23,5 мл растворителя. Осторожно взбалтывают флакон до полного растворения содержимого флакона. После растворения концентрация иксабепилона в растворе составляет 2 мг/мл. Восстановленный раствор стабилен в течение 1 часа при хранении во флаконе (не в шприце) при комнатной температуре и комнатном освещении.

Приготовление раствора для инфузии

Перед введением пациенту восстановленный раствор должен быть разведен соответствующим инфузионным раствором. Для этой цели разрешено использовать следующие инфузионные растворы, которые **должны иметь pH от 6,0 до 9,0**: раствор Рингера лактата, раствор Рингера ацетата, 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций (при использовании 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций его pH следует довести до pH 6,0–9,0, добавив раствора натрия гидрокарбоната для инъекций из расчета 2 мл 8,4% раствора или 4 мл 4,2% раствора натрия гидрокарбоната на 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида, и только затем добавить раствор иксабепилона).

При приготовлении раствора для инфузий следует применять емкости, не содержащие ДЭГФ [ди-(2-этилгексил) фталат].

Итоговая концентрация раствора для инфузий иксабепилона должна составлять от 0,2 мг/мл до 0,6 мг/мл.

Для расчета итоговой концентрации раствора для инфузий используйте следующие формулы:

Общий объем инфузии = мл восстановленного раствора препарата + мл инфузионного раствора
Итоговая концентрация раствора для инфузий = доза иксабепилона (мг)/общий объем инфузии (мл)

Необходимое количество восстановленного раствора с концентрацией 2 мг/мл извлекают из флакона с помощью шприца, переносят во флакон с соответствующим количеством инфузионного раствора и тщательно перемешивают, вращая емкость. Для введения следует использовать инфузионные системы, не содержащие ДЭГФ [ди-(2-этилгексил) фталат], с фильтром, имеющим диаметр пор от 0,2 до 1,2 микрометра.

Неиспользованный раствор для инфузии должен уничтожаться в соответствии с процедурой, предусмотренной для всех противоопухолевых препаратов. Раствор для инфузии стабилен в течение 6 часов при хранении при комнатной температуре и освещении. Раствор для инфузии должен вводиться в течение 3 часов; введение препарата должно быть завершено не позднее чем через 6 часов после приготовления инфузионного раствора.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

У онкологических больных, получавших иксабепилон в сочетании с *капецитабином*, значения C_{max} и AUC иксабепилона снижались на 19% и 6%, капецитабина — на 27% и 5%, фторурацила — увеличивались на 1% и 14% соответственно, по сравнению с назначением иксабепилона или капецитабина по отдельности. Это влияние не признано клинически значимым.

Препараты, которые могут повышать концентрацию иксабепилона в плазме крови

Индукторы изофермента P450 (CYP) 3A4 могут замедлять метаболизм иксабепилона и повышать его концентрацию в плазме. При назначении препарата иксабепилон с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, *кетоконазолом*, *итраконазолом*, *ритонавиром*, *ампренавиром*, *индинавиром*, *нелфинавиром*, *делавидином*, *ворикона-*

золом) его дозу следует снижать. Следует также рассмотреть возможность назначения альтернативных препаратов, не являющихся ингибиторами изофермента СУР3А4.

Влияние слабых или умеренных ингибиторов (например, эритромицина, флуконазола, верапамила) на системную концентрацию иксабепилона не изучалось. Поэтому следует соблюдать осторожность при совместном приеме этих препаратов и препарата иксабепилон, а также по возможности назначать альтернативные препараты, не являющиеся ингибиторами изофермента СУР3А4.

При совместной терапии ингибиторами изофермента СУР3А4 и препаратом иксабепилон следует более тщательно контролировать развитие острых токсических реакций (например, регулярный контроль формулы крови в промежутках между курсами лечения).

Препараты, которые могут снижать концентрацию иксабепилона в плазме

Препараты, индуцирующие изофермент СУР3А4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифабутин, рифампицин, фенобарбитал, препараты зверобоя продырявленного) могут ускорять метаболизм иксабепилона и, тем самым, снижать его концентрацию в плазме крови до субтерапевтических значений. Следовательно, необходимо рассмотреть возможность назначения одновременно с иксабепилоном препаратов, слабо индуцирующих этот изофермент.

Влияние препарата иксабепилон на другие препараты

Иксабепилон в концентрациях, применяемых в клинической практике, не подавляет изоферменты цитохрома Р450, поэтому его влияния на концентрацию других лекарственных средств в плазме не ожидается.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Описаны единичные случаи передозировки препаратом иксабепилон. Наблюдаемые при этом побочные реакции включали периферическую нейропатию, усталость, костно-мышечные боли/миалгию и желудочно-кишечные симптомы (тошнота, анорексия, диарея, абдоминальные боли, стоматит).

Антидота при передозировке препаратом нет. Лечение при передозировке должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с клиническими проявлениями и в тщательном наблюдении за пациентом.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Всем пациентам до инфузий препаратом иксабепилон следует провести премедикацию блокаторами Н1- и Н2-гистаминовых рецепторов и проводить наблюдение для выявления реакций гиперчувствительности (например, одышки, бронхоспазма, снижения артериального давления). В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности, например, требующих лечения, вливание препарата следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию (например, эпинефрином, глюкокортикостероидами). При развитии реакций гиперчувствительности в рамках одного цикла при последующих циклах следует провести премедикацию, помимо блокаторов Н1- и Н2-гистаминовых рецепторов, глюкокортикостероидами, и рассмотреть возможность увеличения времени инфузии.

Миелосупрессия

Миелосупрессия дозозависима и проявляется, в основном, нейтропенией. Для контроля за развитием миелосупрессии всем пациентам, получающим препарат, рекомендуется регулярно проводить клинический анализ крови. При развитии тяжелой нейтропении или тромбоцитопении дозы препарата следует снизить.

Периферическая нейропатия

Нейропатия, главным образом периферическая сенсорная нейропатия, развивается часто, и обычно бывает легкой и умеренной. При лечении препаратом иксабепилон следует проводить наблюдение за развитием симптомов нейропатии, такими как ощущения жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезия, дискомфорт, нейропатическая боль. При впервые возникшей или усугубляющейся периферической нейропатии может потребоваться снизить дозу, прервать курс лечения либо отменить препарат. При сахарном диабете или уже имеющейся нейропатии риск развития тяжелой нейропатии повышен. При лечении таких пациентов следует соблюдать осторожность. Предшествующая терапия нейротоксичными химиотерапевтическими препаратами фактором риска не является.

Поражение печени

В исследованиях при раке молочной железы при активности сывороточных АСТ или АЛТ выше $2,5 \times \text{ВГН}$ токсичность препарата иксабепилон в дозе 40 мг/м^2 в качестве монотерапии или в сочетании с капецитабином оказывалась более выраженной, чем при активности сывороточных АСТ или АЛТ $\leq 2,5 \times \text{ВГН}$. При монотерапии чаще развивались нейтропения 4 степени, фебрильная нейтропения, другие серьезные неблагоприятные явления (тромбоцитопения, запор, желудочно-кишечные боли, нарушение опорожнения желудка, стоматит, гипертермия, гипербилирубинемия, обморок). При комбинированной терапии с капецитабином общая частота развития нежелательных явлений 3–4 степени (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое коагулирование, нейтропения, остановка дыхания и сердечной деятельности, абдоминальные боли, диарея, тошнота, эзофагит, рвота, астения, усталость, воспаление слизистых оболочек, инфекции, вызванные нейтропенией, пневмония, инфекции дыхательных путей, сепсис, септический шок, дегидратация, анорексия, гиповолемия, метаболический ацидоз, нарушение функции почек, нарушение функции дыхательной системы), фебрильной нейтропении, серьезных нежелательных явлений (нарушение функции костного мозга, стенокардия, трепетание предсердий, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, желудочковая дисфункция, колит, запор, диспепсия, гастрит, кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение, стоматит, боли в груди, озноб, боли в груди не сердечно-сосудистого происхождения, гипертермия, острое нарушение функции печени, гиперчувствительность, реакции гиперчувствительности IV типа, бактериальные инфекции, цистит, инфекционный энтероколит, инфекции, ларингит, затруднение доступа к сосудам при внутривенном введении, снижение количества гранулоцитов, гемоглобина, нейтрофилов, эритроцитов, лейкоцитов в крови, гипокалиемия, гипонатриемия, боли в костях, мышечные спазмы, костно-мышечная боль в груди, миалгия, тризм, нарушение координации, гипестезия, летаргия, невралгия, периферическая нейропатия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, обморок, спутанность сознания, острый отек легких, дисфония, диспноэ, фаринголарингеальные боли, многоформная эритема, ладонно-подошвенная эритродизестезия, сыпь, снижение артериального давления, гиповолемический шок, тромбоз, васкулит), а также случаев смерти, связанной с токсичностью, увеличивалась.

Препарат иксабепилон в сочетании с капецитабином не следует назначать при активности сывороточных АСТ или АЛТ выше $2,5 \times \text{ВГН}$ или сывороточной концентрации билирубина выше $1 \times \text{ВГН}$, поскольку при этом увеличиваются риск развития токсических реакций и смертность, связанная с нейтропенией. Следует с осторожностью назначать препарат иксабепилон в качестве монотерапии при нарушениях функции печени, и снижать дозу согласно рекомендациям.

Нарушения функции сердца

Частота развития нарушений функции сердца (например, ишемии миокарда и дисфункции желудочков) при совместном приеме иксабепилона и капецитабина была выше (1,9%) по сравнению с монотерапией капецитабином (0,3%). Следует соблюдать осторожность при приеме препарата иксабепилон у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе. При развитии ишемии миокарда или нарушении функции сердца следует прервать курс лечения препаратом иксабепилон или отменить препарат.

Возможность нарушения когнитивной функции вследствие действия наполнителей

Поскольку в состав препарата иксабепилон входит этанол, следует учитывать возможность его влияния на центральную нервную систему и другие эффекты.

Пожилые пациенты

Эффективность и безопасность препарата иксабепилон при монотерапии у пациентов старше 65 лет и у более молодых людей одинаковы.

Необходимая эффективность достигалась как у молодых, так и у пожилых пациентов, использовавших препарат иксабепилон совместно с капецитабином, однако вероятность развития неблагоприятных побочных реакций 3–4 степени у пожилых пациентов была выше. В связи с этим при комбинированной терапии следует тщательно следить за развитием побочных реакций у пожилых пациентов.

Влияние на управление транспортными средствами и механизмами

Специальных исследований, изучающих влияние препарата иксабепилон на возможность управлять автотранспортом и работать с механизмами, не проводилось. Учитывая содержание этанола в растворителе, прилагаемом к препарату иксабепилон, а также возможность возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС, которые могут повлиять на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами, не рекомендуется управлять автомобилем и другими механизмами во время лечения препаратом.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от +2 до +8 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

ГЛАВА 10. ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

У пациентов с злокачественными новообразованиями часто возникает потеря костной ткани на фоне ХТ (остеопороз), а также появление метастазов в костях при распространенном онкологическом заболевании. Это ведет к значимому ухудшению качества жизни и уменьшает выживаемость пациентов. Для профилактики и лечения костных поражений и связанных с ними осложнений применяются остеомодифицирующие агенты (ОМА): деносумаб и бисфосфонаты, к которым относят золедроновую и клодроновую кислоты.

10.1. Золедроновая кислота

Золедроновая кислота относится к высокоэффективным бисфосфонатам, избирательно действующим на костную ткань, подавляя резорбцию костной ткани, воздействуя на остеокласты. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. Точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. Золедроновая кислота не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства кости.

Помимо ингибирующего действия на резорбцию костной ткани, золедроновая кислота обладает противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими эффективность препарата при метастазах в костях. *In vivo*: ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами, изменяет микросреду костного мозга, приводит к снижению роста опухолевых клеток; проявляет антиангиогенную активность. Подавление костной резорбции клинически сопровождается, в том числе, выраженным снижением болевых ощущений.

In vitro: ингибирует пролиферацию остеобластов, проявляет прямую цитостатическую и проапоптотическую активность, синергичный цитостатический эффект с противоопухолевыми препаратами, антиадгезивную и антиинвазивную активность. Золедроновая кислота, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз, оказывает непосредственное противоопухолевое действие в отношении клеток миеломы человека и рака молочной железы, а также уменьшает проникновение клеток рака молочной железы человека через экстрацеллюлярный матрикс, что свидетельствует о наличии у нее антиметастатических свойств. Кроме того, золедроновая кислота ингибирует пролиферацию клеток эндотелия человека и животных и оказывает антиангиогенное действие.

У пациентов с раком молочной железы, раком предстательной железы и другими солидными опухолями с метастатическим поражением костной ткани золедроновая кислота предотвращает развитие патологических переломов, компрессии спинного мозга, снижает потребность в проведении лучевой терапии и оперативных вмешательств, уменьшает опухолевую гиперкальциемию. Препарат способен сдерживать прогрессирование болевого синдрома. Лечебный эффект менее выражен у пациентов с остеобластическими очагами, чем с остеолитическими.

Противоопухолевое действие

Остеолитические, остеобластические и смешанные костные метастазы солидных опухолей и остеолитические очаги при множественной миеломе, в составе комбинированной терапии; гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий бесцветный или слегка желтоватый, прозрачный.

Состав

В 5 мл содержится:

активные вещества — золедроновой кислоты моногидрат — 4,264 мг, что соответствует содержанию золедроновой кислоты 4 мг;

вспомогательные вещества — маннитол — 220 мг, натрия цитрата дигидрат — 24 мг, вода для инъекций — до 5 мл.

5 мл — флаконы пластиковые бесцветные (1) — пачки картонные.

Способ применения и дозы

Внутривенно капельно 4 мг в день (Д1), таких 9 введений с интервалом 28 дней, затем с переходом в режим поддержки 1 раз в 3 месяца. Следует дополнительно применять кальций внутрь в дозе 500 мг в сутки и витамин D в дозе 400 МЕ в сутки.

Золедроновую кислоту может вводить только врач, имеющий опыт внутривенного введения бисфосфонатов. Перед введением 5 мл концентрата золедроновой кислоты, которая содержит 4 мг золедроновой кислоты, разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Готовый раствор золедроновой кислоты для инфузий следует вводить в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее 15 минут. Концентрат золедроновой кислоты нельзя смешивать с растворами для инфузий, которые содержат кальций или другие двухвалентные катионы, такие как лактатный раствор Рингера, и необходимо вводить в виде однократной инфузии с использованием отдельной инфузионной системы.

Лечение осуществляется под контролем уровня кальция и креатинина крови.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

При одновременном применении бисфосфонатов и *аминогликозидов* уровень кальция в сыворотке может оставаться сниженным более длительно, чем это требуется, поскольку возможно аддитивное влияние на концентрацию кальция в сыворотке крови.

При одновременном применении с препаратами, потенциально обладающими *нефротоксическим действием*, повышается риск ухудшения функции почек.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

При острой передозировке препаратом (ограниченные данные) отмечались нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, изменения электролитного состава, включая снижение концентрации кальция, фосфатов и магния в плазме крови. Пациент, получивший дозу препарата, превышающую рекомендованную, должен находиться под постоянным наблюдением. В случае возникновения гипокальциемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, показано проведение инфузии кальция глюконата.

Особые указания

Препарат, содержащий золедроновую кислоту, следует применять строго по показаниям для соответствующей лекарственной формы.

До начала лечения бисфосфонатами нужно проводить осмотр полости рта с соответствующей стоматологической профилактикой.

С осторожностью применять у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести; у пациентов с полным или неполным сочетанием бронхиаль-

ной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в т.ч. в анамнезе); при одновременном применении с препаратами, способными оказывать значимое влияние на функцию почек (например, с антибиотиками-аминогликозидами или диуретическими средствами, вызывающими дегидратацию).

При повторном применении перед каждым введением следует определять концентрацию креатинина в сыворотке крови. Если полученные данные свидетельствуют об ухудшении функции почек, необходимо оценить риск и пользу проводимой терапии.

Перед инфузией следует исключить наличие дегидратации у пациента. Для обеспечения адекватной гидратации рекомендуется введение физиологического раствора до, во время или после инфузии золедроновой кислоты. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

После введения золедроновой кислоты необходим постоянный контроль за концентрацией кальция, фосфора, магния и креатинина в сыворотке крови.

Если развивается гипокальциемия, гипофосфатемия или гипомагниемия, необходима краткосрочная поддерживающая терапия.

Пациентам с метастатическим поражением костей при нарушении функции почек легкой или умеренной степени тяжести до начала терапии (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) рекомендуются следующие дозы препарата: начальный уровень клиренса креатинина (мл/мин) рекомендуемая доза золедроновой кислоты (мг) 60–4 мг, 50–60–3,5 мг, 40–49–3,3 мг, 30–39–3 мг. Дозы рассчитаны с допущением заданной $AUC = 0,66 \text{ мг} \times \text{ч/л}$ (клиренс креатинина 75 мл/мин). Для пациентов с нарушением функции почек предусматривается уменьшение дозы до уровня, при котором достигается такая же AUC , как и у пациентов с клиренсом креатинина 75 мл/мин. После начала терапии уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять перед введением каждой дозы золедроновой кислоты. В случае нарушения функции почек лечение следует отменить. Терапию золедроновой кислотой следует восстанавливать в той же дозе, что и до прерывания лечения.

Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек возможно после тщательной оценки риска применения препарата и ожидаемой пользы. Клинический опыт применения препарата у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке крови $> 400 \text{ мкмоль/л}$, или $> 4,5 \text{ мг/дл}$, отсутствует. Пациентам с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, с уровнем креатинина в сыворотке крови $< 400 \text{ мкмоль/л}$, или $< 4,5 \text{ мг/дл}$, коррекция дозы не требуется.

Влияние на управление транспортными средствами и механизмами

В связи с тем, что головокружение является одним из побочных эффектов золедроновой кислоты, пациентам следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности. При появлении головокружения следует воздержаться от указанных видов деятельности.

10.2. Клодроновая кислота

Ингибитор костной резорбции, бисфосфонат, является аналогом естественного пирофосфата. Действие бисфосфонатов основано на высоком сродстве к минеральным компонентам костной ткани. Основным механизмом действия клодроновой кислоты является подавление активности остеокластов и уменьшение опосредованной ими резорбции костной ткани.

Клодроновая кислота подавляет активность остеокластов, уменьшая концентрацию кальция в сыворотке крови, а также выделение кальция и гидроксипролина с мочой.

In vitro бисфосфонаты тормозят преципитацию фосфата кальция, блокируют его трансформации в гидроксипатит, задерживают агрегацию кристаллов апатитов в более крупные кристаллы и замедляют растворение этих кристаллов.

Противоопухолевое действие

Остеолитические, остеобластические и смешанные костные метастазы солидных опухолей и остеолитические очаги при множественной миеломе, в составе комбинированной терапии; гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Капсулы для приема внутрь.

Состав

Концентрат

1 мл концентрата содержит:

активное вещество: динатрия клодроната тетрагидрат 75,0 мг (эквивалентно динатрия клодронату безводному 60,0 мг);

вспомогательные вещества: натрия гидроксид до pH 5,0, вода для инъекций до 1 мл.

Капсулы

1 капсула содержит:

активное вещество: динатрия клодроната тетрагидрат 500 мг (эквивалентно динатрия клодронату безводному 400 мг).

Способ применения и дозы

Внутривенно капельно. Внутрь. При тяжелой гиперкальциемии и сильных болях в костях следует начинать с внутривенного (капельного) введения препарата — 3–5 мг/кг в течение 3–5 дней с переходом на пероральный прием. При миеломной болезни — 1,6–2,4 г/сут внутрь, раке молочной железы — 2,4–3,2 г/сут с дальнейшим снижением дозы до 1,6 г/сут, раке предстательной железы — 1,6–3,2 г/сут.

Внутривенно инфузионно (только для кратковременной терапии).

Для приготовления раствора для инфузии необходимую дозу растворяют в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы.

Для получения дозировки 300 мг: содержимое одной ампулы объемом 5 мл разбавляется до 500 мл физиологическим раствором (хлорид натрия 9 мг/мл) или 5% раствором глюкозы (50 мг/мл).

Для получения дозировки 1500 мг: содержимое пяти ампул объемом 5 мл (итого 25 мл) разбавляется до 500 мл физиологическим раствором (хлорид натрия 9 мг/мл) или 5% раствором глюкозы (50 мг/мл).

По 300 мг внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов ежедневно (не более 7 дней подряд) до достижения нормальной концентрации кальция в сыворотке крови (обычно происходит в течение 5 дней) или по 1500 мг однократно внутривенно капельно в течение 4-х часов.

Время поддержания нормокальциемии характеризуется значительными индивидуальными различиями. При необходимости контроля уровня кальция в крови инфузию можно повторить или назначить клодроновую кислоту внутрь.

Больные с почечной недостаточностью

При внутривенном введении дозы должны быть снижены в соответствии со следующими рекомендациями (таблица 5):

Таблица 5. Применение клодроновой кислоты у больных с почечной недостаточностью

Степень почечной недостаточности	Клиренс креатинина, мл/мин	Сокращение дозы клодроновой кислоты, %
легкая	50-80	на 25%
умеренная	12-50	на 25-50%
тяжелая	< 12	на 50%

Ввиду отсутствия данных по фармакокинетике и безопасности следует избегать применения клодроновой кислоты у больных с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина ниже 10 мл/мин, кроме случаев кратковременной терапии при функциональной почечной недостаточности, вызванной повышением содержания кальция в сыворотке крови.

Внутри р. о.

Капсулы следует глотать, не разжевывая.

Суточную дозу 1600 мг рекомендуется принимать однократно утром натощак, запивая стаканом воды. После приема препарата больной должен в течение часа воздерживаться от приема пищи, питья (за исключением обыкновенной воды) и приема других лекарственных средств.

При назначении суточной дозы более 1600 мг ее следует принимать в два приема.

Первую часть дозы нужно принять, как рекомендовано выше. Оставшуюся часть дозы следует принять в промежутке между приемами пищи, через 2 часа после или за 1 час до еды, питья (кроме обыкновенной воды) и приема других лекарственных средств.

Клодроновую кислоту нельзя принимать с молоком, пищей, а также с препаратами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, поскольку все они нарушают всасывание клодроновой кислоты.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Препараты кальция, железа, антациды снижают эффективность. Аминогликозиды могут привести к выраженной гипокальциемии.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы: повышение уровня креатинина в сыворотке, гипокальциемия (с клиническими проявлениями и без них). После отмены препарата уровень кальция в плазме нормализуется самостоятельно в течение 4 суток.

Особые указания

При костной болезни Педжета применение клодроновой кислоты может привести к развитию вторичного гиперпаратиреоидизма, как нормальной реакции гомеостаза на уменьшение концентрации кальция в плазме крови.

Во время проведения терапии клодроновой кислотой необходимо обеспечить больному поступление достаточного количества жидкости, а также контролировать функцию почек и концентрацию кальция в сыворотке крови. Это особенно важно при применении средства в виде внутривенных инфузий, а также для больных с гиперкальциемией и почечной недостаточностью.

Следует избегать одновременного применения клодроновой кислоты с лекарственными препаратами, содержащими *двухвалентные катионы* (в т. ч. Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+}).

Пищевые продукты, содержащие *кальций*, способствуют уменьшению абсорбции клодроновой кислоты. Клодроновую кислоту нельзя принимать с молоком и пищей, содержащей кальций.

Имеются сообщения о развитии остеонекроза челюсти, обычно связанного с экстракцией зуба и/или с местной инфекцией (в т. ч. остеомиелит) у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, включающую и внутривенное, и пероральное применение бисфосфонатов.

Следует обсудить необходимость проведения профилактической санации зубов перед терапией бисфосфонатами у пациентов с наличием факторов риска (например, рак, химиотерапия, лучевая терапия, прием кортикостероидов, плохая гигиена полости рта); следует избегать инвазивных стоматологических вмешательств у пациентов, получающих бисфосфонаты.

Влияние на управление транспортными средствами

Не изучено.

10.3. Деносуаб

Препарат представляет собой моноклональное антитело человека к лиганду рецептора активатора ядерного фактора KB (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.

Противоопухолевое действие

Постменопаузальный остеопороз, потеря костной массы у женщин, которые проходят терапию по поводу рака молочной железы ингибиторами ароматазы.

Профилактика осложнений со стороны костной ткани (патологические переломы, облучение кости, компрессия спинного мозга или хирургическое вмешательство на кости) у взрослых с солидными опухолями, метастазирующими в кость.

Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободный от видимых включений.

Состав

В одном флаконе содержится:

активное вещество: 120 мг деносуаба;

вспомогательные вещества: сорбитол (E420) — 78,2 мг, уксусная кислота ледяная — 1,8 мг, натрия гидроксид до pH 5,2, вода для инъекций до 1,7 мл.

1,7 мл — флаконы стеклянные объемом 3 мл (1) — пачки картонные с контролем первого вскрытия.

1,7 мл — флаконы стеклянные объемом 3 мл (4) — пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата — одна подкожная инъекция 120 мг каждые 4 недели в область бедра, плеча или абдоминальную область.

В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция в дозе не менее 500 мг и витамин D — 400 МЕ.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Исследований лекарственных взаимодействий 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.

Особые указания

Гипокальциемия

Предварительно гипокальциемия должна быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносуабом. Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата, при отсутствии гиперкальциемии.

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или находящиеся на диализе подвержены большему риску развития гипокальциемии. Необходим мониторинг концентраций кальция у этой подгруппы пациентов. При возникновении гипокальциемии во время лечения рекомендуются дополнительные краткосрочные добавки кальция при необходимости.

Инфекции кожи и придатков

У пациентов, получающих деносуаб, чаще отмечались инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требовавшие госпитализации. О таких реакциях чаще сообщалось для группы деносуаба (0,9%), чем для группы сравнения (0,7%). Пациентов следует проинструктировать незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки.

Остеонекроз челюсти

Рекомендуется осмотр полости рта и профилактический осмотр у стоматолога перед началом терапии у пациентов группы риска развития остеонекроза челюсти. Адекватная гигиена полости рта должна поддерживаться на протяжении всего периода лечения препаратом деносуаб. Во время лечения следует по возможности избегать инвазивных стоматологических процедур. При необходимости таких процедур решение должно приниматься совместно с лечащим врачом. Пациенты с развившимся остеонекрозом челюсти во время применения препарата деносуаб должны получать адекватное стоматологическое лечение. Необходима индивидуальная оценка соотношения польза/риск перед назначением препарата деносуаб пациентам с неустраняемыми факторами риска развития остеонекроза челюсти и для пациентов, у которых остеонекроз челюсти развился во время приема препарата.

Влияние на управление транспортными средствами

Исследований на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось.

ГЛАВА 11. ШАБЛОНЫ ПРОЦЕДУРНЫХ ЛИСТОВ

Представляем шаблоны процедурных листов при различных схемах лекарственной терапии, применяемой при лечении рака молочной железы.

11.1. ПРОЦЕДУРНЫЕ ЛИСТЫ С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ

Процедурный лист доксорубицин + циклофосфамид sh0058

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Доксорубицин 60 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в 1-й день. Цикл 21 день.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Доксорубицин			в/в капельно 30 мин. 1-й день
Циклофосфамид			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до доксору- бицина	Д1				
Dexamethasoni 12 mg в/в за 30–60 мин до доксо- рубицина	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg внутри ИЛИ в/м 2 раза в день	Д2 Д3 Д4 Д5				
Tab. Aprepitanti 125 mg внутри за 60 минут до док- сорубицина Tab. Aprepitanti 80 mg внутри утром ИЛИ Sol. NaCl 0,9%—250 ml Fosaprepitanti 150 mg в/в капельно 20 мин за 30 минут до доксорубицина	Д1 Д2 Д3 Д1				
Tab. Olanzapini 5–10 mg внутри не менее, чем за час до ХТ или накануне вечером	Д1 Д2 Д3 Д4				
Sol. NaCl 0,9%—250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5%—250 ml Doxorubicini mg в/в капельно 30 мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9%—500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5%—500 ml ИЛИ Sol. Ringer 500 ml Cyclophosphamidi mg в/в капельно 120 мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Длительность инфузии циклофосфамида от 30 мин до 120 мин, в зависимости от объема раствора.
- При использовании фосапрепитанта в 1-й день, дексаметазон на 2–5 дни может не назначаться или использоваться в дозе 8 мг 1 раз в день.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет—8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет—доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист Доксорубицин + циклофосфамид + филграстим sh0990

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Доксорубицин 60 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в 1-й день + филграстим 5 мкг/кг подкожно во 2-10-й дни. Цикл 14 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Доксорубицин			в/в капельно 30 мин. 1-й день
Циклофосфамид			в/в капельно мин. 1-й день
Филграстим			подкожно 2-10-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до доксорубицина	Д1				
Dexamethasoni 12 mg в/в за 30–60 мин до доксорубицина	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg внутри ИЛИ в/м 2 раза в день	Д2 Д3 Д4 Д5				
Tab. Aprepitanti 125 mg внутри за 60 минут до доксорубицина Tab. Aprepitanti 80 mg внутри утром ИЛИ Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Fosaprepitanti 150 mg в/в капельно 20 мин за 30 минут до доксорубицина	Д1 Д2 Д3 Д1				
Tab. Olanzapini 5–10 mg внутри не менее, чем за час до ХТ или накануне вечером	Д1 Д2 Д3 Д4				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml Doxorubicini mg в/в капельно 30 мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml ИЛИ Sol. Ringer 500 ml Cyclophosphamidi mg в/в капельно 120 мин	Д1				
Sol. Филграстим мкг подкожно	Д2– Д10				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Согласно рекомендациям RUSSCO 2020 г. филграстим 5 мкг/кг подкожно вводится во 2–10 дни или до восстановления АЧН $> 5,0 \times 10^9/\text{л}$.

- Дексаметазон по 8 мг 2 раза в день внутрь 3 дня за день до введения доцетаксела.
- Длительность инфузии циклофосфамида от 30 мин до 120 мин, в зависимости от объема раствора.
- При использовании фосапрепитанта в 1-й день дексаметазон на 2–5 дни может не назначаться или использоваться в дозе 8 мг 1 раз в день.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет – 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет – доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист Эпирубицин+ циклофосфамид sh0680

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эпирубицин 90 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в 1-й день. Цикл 21 день.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эпирубицин			в/в капельно 1-й день
Циклофосфамид			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до эпирубина	Д1				
Dexamethasoni 12 mg в/в за 30–60 мин до эпирубина	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg внутри ИЛИ в/м 2 раза в день	Д2 Д3 Д4 Д5				
Tab. Aprepitanti 125 mg внутри за 60 минут до эпирубина Tab. Aprepitanti 80 mg внутри утром ИЛИ Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Fosaprepitanti 150 mg в/в капельно 20 мин за 30 минут до эпирубина	Д1 Д2 Д3 Д1				
Tab. Olanzapini 5–10 mg внутри не менее, чем за час до ХТ или накануне вечером	Д1 Д2 Д3 Д4				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml Epirubicini mg в/в капельно мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml ИЛИ Sol Ringer 500 ml Cyclophosphamidi mg в/в капельно 120 мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Длительность инфузии циклофосфамида от 30 мин до 120 мин, в зависимости от объема раствора.
- При использовании фосапрепитанта в 1-й день, дексаметазон на 2–5 дни может не назначаться или использоваться в дозе 8 мг 1 раз в день.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет – 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет – доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Продолжительность инфузии эпирубина 3–20 мин в зависимости от дозы препарата и объема инфузионного раствора.

Процедурный лист Паклитаксел sh0700

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Паклитаксел 80 мг/м ² в 1-й день. Цикл 7 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Паклитаксел			в/в капельно 60 мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 20 mg в/м за 12 час и за 6 час до паклитаксела	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до паклитаксела	Д1				
Ranitidini 50 mg в/в за 30 мин до паклитаксела	Д1				
Dexamethasoni 8 mg в/в Ondansetroni 8 mg в/в за 30 мин до паклитаксела	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml Paclitaxeli mg в/в капельно 60 мин	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- При приготовлении, хранении и введении препарата паклитаксел следует пользоваться оборудованием, не содержащим деталей из ПВХ.
- Паклитаксел следует вводить через систему со встроенным мембранным фильтром (размер пор не более 0,22 микрометра).

Процедурный лист Паклитаксел sh0671

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Паклитаксел 175 мг/м ² в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Паклитаксел			в/в капельно 180 мин 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 20 mg внутрь за 12 час и за 6 час до ХТ	Д1				
Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до ХТ	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до введения паклитаксела	Д1				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Paclitaxeli mg в/в капельно 180 мин	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- При приготовлении, хранении и введении препарата паклитаксел следует пользоваться оборудованием, не содержащим детали из ПВХ.
- Паклитаксел вводится через систему со встроенным мембранным фильтром с размером пор не более 0,22 микрометра.

Процедурный лист Паклитаксел + филграстим sh0994

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + филграстим 5 мкг/кг подкожно во 2–10-й дни. Цикл 14 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Паклитаксел			в/в капельно 180 мин 1-й день
Филграстим			подкожно 2–10-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 20 mg внутрь за 12 час и за 6 час до ХТ	Д1				
Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до ХТ	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до введения паклитаксела	Д1				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml Paclitaxeli mg в/в капельно 180 мин	Д1				
Sol. Филграстим 300 мкг подкожно	Д2– Д10				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Согласно рекомендациям RUSSCO 2020 г., филграстим 5 мкг/кг подкожно вводится в 2–10-й дни или до восстановления АЧН $> 5,0 \times 10^9/\text{л}$
- При приготовлении, хранении и введении препарата паклитаксел следует пользоваться оборудованием, не содержащим детали из ПВХ.
- Паклитаксел вводится через систему со встроенным мембранным фильтром с размером пор не более 0,22 микрометра.

Процедурный лист Доцетаксел + циклофосфамид sh0072

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + Циклофосфамид 600 мг/м ² в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Доцетаксел			в/в капельно 60 мин. 1-й день
Циклофосфамид			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до циклофосфамида	Д1				
Dexamethasoni 12 mg в/в за 30–60 мин до циклофосфамида	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml ИЛИ Sol. Ringer 500 ml Cyclophosphamidi mg в/в капельно 120 мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 250 ml Sol. Docetaxeli mg в/в капельно 60 минут	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Дексаметазон по 8 мг 2 раза в день внутрь 3 дня за день до введения доцетаксела.
- Длительность инфузии циклофосфамида от 30 мин до 120 мин, в зависимости от объема раствора.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет – 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет – доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3 дни после введения циклофосфамида – при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Процедурный лист Доцетаксел + трастузумаб sh0069

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день каждые 3 недели + Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в капельно в 1-й день еженедельно или Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Доцетаксел			в/в капельно 60 мин. 1-й день
Трастузумаб			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до доцетаксела	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 250 ml Sol. Docetaxeli mg в/в капельно 60 минут	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Трастузумаб не совместим с 5% раствором декстрозы.
- При применении доцетаксела в комбинации с трастузумабом доцетаксел вводится на следующий день после введения трастузумаба или сразу же после последующего введения трастузумаба, если при предшествовавшем введении трастузумаб переносился хорошо.
- В комбинации «доцетаксел + трастузумаб» после ХТ доксорубицином и циклофосфамидом: если доцетаксел и трастузумаб вводятся в один день, то доцетаксел вводится первым.
- Дексаметазон по 8 мг 2 раза в день внутрь 3 дня за день до введения доцетаксела.

Процедурный лист

Паклитаксел + трастузумаб sh0149

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в капельно еженедельно; Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в капельно в 1-й день еженедельно или Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Паклитаксел			в/в капельно 60 мин 1-й день
Трастузумаб			в/в капельно мин 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Dexamethasoni 20 mg внутрь за 12 час и за 6 час до паклитаксела	Д1 Д8 Д15				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до введения паклитаксела	Д1 Д8 Д15				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела	Д1 Д8 Д15				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml Paclitaxeli mg в/в капельно 60 мин	Д1 Д8 Д15				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- При применении паклитаксела в комбинации с трастузумабом паклитаксел вводится на следующий день после введения трастузумаба, или сразу же после последующего введения препарата трастузумаб, если при предшествовавшем введении трастузумаб переносился хорошо.
- При приготовлении, хранении и введении препарата паклитаксел следует пользоваться оборудованием, не содержащим детали из ПВХ.
- Паклитаксел вводится через систему со встроенным мембранным фильтром с размером пор не более 0,22 микрометра.

Процедурный лист

Доцетаксел + циклофосфамид + трастузумаб sh0996

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Доцетаксел			в/в капельно 60 мин. 1-й день
Циклофосфамид			в/в капельно мин. 1-й день
Трастузумаб			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до циклофосфамида	Д1				
Dexamethasoni 12 mg в/в за 30–60 мин до циклофосфамида	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml ИЛИ Sol. Ringer 500 ml Cyclophosphamidi mg в/в капельно 120 мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 250 ml Docetaxeli mg в/в капельно 60 мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Трастузумаб не совместим с 5% раствором декстрозы.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели. Либо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 4 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 2 мг/кг каждые 7 дней.
- Дексаметазон по 8 мг 2 раза в день внутрь 3 дня, начиная за день до введения доцетаксела.
- Длительность инфузии циклофосфамида от 30 мин до 120 мин, в зависимости от объема раствора.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет – 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет – доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или внутримышечно на 2–3-й дни после введения циклофосфамида – при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Процедурный лист

Доцетаксел + трастузумаб + карбоплатин sh0066

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC 6 в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Доцетаксел			в/в капельно 60 мин. 1-й день
Трастузумаб			в/в капельно мин. 1-й день
Карбоплатин			в/в капельно 30 мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в за 30–60 минут до ХТ	Д1				
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до ХТ	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 250 ml Sol. Docetaxeli mg в/в капельно 60 минут	Д1				
Dexamethasoni 8 mg внутрь ИЛИ в/м 2 раза в день	Д2 Д3 Д4 Д5				
Tab. Aprepitanti 125 mg внутрь за 60 минут до карбоплатина Tab. Aprepitanti 80 mg внутрь утром ИЛИ Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Fosaprepitanti 150 mg в/в капельно 20 минут за 30 минут до карбоплатина	Д1 Д2 Д3 Д1				
Tab. Olanzapini 5–10 mg внутрь не менее, чем за час до ХТ или накануне вечером	Д1 Д2 Д3 Д4				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 250 ml Carboplatini mg в/в капельно 30 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.

- Трастузумаб не совместим с 5% раствором декстрозы.
- При применении доцетаксела в комбинации с трастузумабом доцетаксел вводится на следующий день после введения трастузумаба или сразу же после последующего введения трастузумаба, если при предшествовавшем введении трастузумаб переносился хорошо.
- В комбинации «доцетаксел + трастузумаб» после ХТ доксорубицином и циклофосфамидом: если доцетаксел и трастузумаб вводятся в один день, то доцетаксел вводится первым.
- В комбинации «доцетаксел + трастузумаб + карбоплатин»: если доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб вводятся в один день, то первым вводится доцетаксел, затем карбоплатин, далее трастузумаб.
- Дексаметазон по 8 мг 2 раза в день внутрь 3 дня за день до введения доцетаксела.

Процедурный лист Паклитаксел + трастузумаб + филграстим sh0997

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в капельно в 1-й день еженедельно + филграстим 5 мкг/кг подкожно во 2–10-й дни. Цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Паклитаксел			в/в капельно 180 мин 1-й день
Трастузумаб			в/в капельно мин 1-й день
Филграстим			подкожно 2–10-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Dexamethasoni 20 mg внутрь за 12 час и за 6 час до паклитаксела	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до введения паклитак- села	Д1				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml Paclitaxeli mg в/в капельно 180 мин	Д1				
Sol. Филграстим 300 мкг подкожно	Д2– Д10				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Согласно рекомендациям RUSSCO 2020 г., филграстим 5 мкг/кг подкожно вводится в 2–10-й дни или до восстановления АЧН $> 5,0 \times 10^9/\text{л}$.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- При применении паклитаксела в комбинации с трастузумабом паклитаксел вводится на следующий день после введения трастузумаба или сразу же после последующего введения препарата трастузумаб, если при предшествовавшем введении трастузумаб переносился хорошо.
- При приготовлении, хранении и введении препарата паклитаксел следует пользоваться оборудованием, не содержащим детали из ПВХ.
- Паклитаксел вводится через систему со встроенным мембранным фильтром с размером пор не более 0,22 микрометра.

Процедурный лист

Паклитаксел + трастузумаб sh0150

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Трастузумаб 8 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) в/в капельно в 1-й день еженедельно. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Паклитаксел			в/в капельно 180 мин 1-й день
Трастузумаб			в/в капельно мин 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Dexamethasoni 20 mg внутрь за 12 часов и за 6 часов до паклитаксела	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до введения паклитаксела	Д1				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml Paclitaxeli mg в/в капельно 180 мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- При применении паклитаксела в комбинации с трастузумабом паклитаксел вводится на следующий день после введения трастузумаба или сразу же после последующего введения препарата трастузумаб, если при предшествовавшем введении трастузумаб переносился хорошо.
- При приготовлении, хранении и введении препарата паклитаксел следует пользоваться оборудованием, не содержащим детали из ПВХ.
- Паклитаксел вводится через систему со встроенным мембранным фильтром с размером пор не более 0,22 микрометра.

Процедурный лист

Доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб sh0070

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Доцетаксел 75–100 мг/м ² в 1-й день + Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день + Пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Доцетаксел			в/в капельно 60 мин. 1-й день
Трастузумаб			в/в капельно мин. 1-й день
Пертузумаб			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Дexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до пертузумаба	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Pertuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до доцетаксела	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 250 ml Sol. Docetaxeli mg в/в капельно 60 минут	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Пертузумаб и трастузумаб не совместимы с 5% раствором декстрозы.
- Длительность 1-й инфузии пертузумаба – 60 минут. Если первая переносится хорошо, последующие – 30–60 мин.
- Раствор пертузумаба совместим с инфузионными пакетами из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена и полиолефина (не содержащие ПВХ).
- При применении доцетаксела в комбинации с трастузумабом доцетаксел вводится на следующий день после введения трастузумаба или сразу же после последующего введения трастузумаба, если при предшествовавшем введении трастузумаб переносился хорошо.
- В комбинации «доцетаксел + трастузумаб» после ХТ доксорубицином и циклофосфамидом: если доцетаксел и трастузумаб вводятся в один день, то доцетаксел вводится первым.
- Дексаметазон по 8 мг 2 раза в день внутрь 3 дня за день до введения доцетаксела.

Процедурный лист Паклитаксел + карбоплатин sh0673

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Паклитаксел 60 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АУС 2 в 1-й день. Цикл 7 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Паклитаксел			в/в капельно 60 мин. 1-й день
Карбоплатин			в/в капельно 30 мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 20 mg внутрь за 12 час и за 6 час до введения паклитаксела	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до паклитаксела	Д1				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела	Д1				
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до ХТ	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml Paclitaxeli mg в/в капельно 60 мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 250 ml Carboplatini mg в/в капельно 30 мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При приготовлении, хранении и введении препарата паклитаксел, следует пользоваться оборудованием, не содержащим детали из ПВХ. Паклитаксел вводится через систему со встроенным мембранным фильтром с размером пор не более 0,22 микрометра.
- При применении карбоплатина нельзя использовать иглы, шприцы, катетеры, содержащие алюминий.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет – 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет – доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист

Паклитаксел + трастузумаб + пертузумаб sh0576

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в капельно в 1-й, 8-й, 15-й дни; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в капельно в 1-й день; Пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в капельно в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Паклитаксел			в/в капельно 60 мин 1-й, 8-й, 15-й дни
Трастузумаб			в/в капельно мин 1-й день
Пертузумаб			в/в капельно мин 1-й, 8-й, 15-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Дexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до пертузумаба	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Pertuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Dexamethasoni 20 mg внутрь за 12 час и за 6 час до введения паклитаксела	Д1 Д8 Д15				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до введения пакли- таксела	Д1 Д8 Д15				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела	Д1 Д8 Д15				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml Paclitaxeli mg в/в капельно 60 мин	Д1 Д8 Д15				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Трастузумаб и пертузумаб несовместимы с 5% раствором декстрозы.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Раствор пертузумаба совместим с инфузионными пакетами из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена и полиолефина (не содержащие ПВХ).
- Длительность 1-й инфузии пертузумаба – 60 минут. Если первая переносится хорошо, последующие – 30–60 мин.

- При применении паклитаксела в комбинации с трастузумабом, паклитаксел вводится на следующий день после введения трастузумаба или сразу же после последующего введения препарата трастузумаб, если при предшествовавшем введении трастузумаб переносился хорошо.
- При приготовлении, хранении и введении препарата паклитаксел следует пользоваться оборудованием, не содержащим детали из ПВХ.
- Паклитаксел вводится через систему со встроенным мембранным фильтром с размером пор не более 0,22 микрометра.

Процедурный лист Трастузумаб эмтанзин sh0181

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг в 1-й день. Цикл 21 день.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Трастузумаб эмтанзин			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Дexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до трастузумаба эмтанзина	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Sol. Trastuzumabi emtansini мг в/в капельно минут	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Препарат несовместим с 5% раствором декстрозы.
- Обязательно использование инфузионной системы со встроенным фильтром из полиэфир-сульфона, с размером пор 0,2–0,22 мкм.
- Не встряхивать!
- Первую дозу рекомендовано вводить в течение 90 минут. Если предшествующая инфузия переносилась хорошо, то последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут

Процедурный лист Эпирубицин sh0253

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эпирубицин 60–90 мг/м ² в/в капельно в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эпирубицин			в/в капельно 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до эпирубицина	Д1				
Dexamethasoni 12 mg в/в за 30–60 мин до эпирубицина	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Epirubicini mg в/в капельно мин	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или внутримышечно на 2–3 дни после введения оксалиплатина и эпирубицина — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Продолжительность инфузии эпирубицина 3–20 мин в зависимости от дозы препарата и объема инфузионного раствора.

Процедурный лист Доксорубицин sh0639

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Доксорубицин 60-75 мг/м ² в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Доксорубицин			в/в капельно 30 мин 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до доксорубина	Д1				
Dexamethasoni 12 mg в/в за 30–60 мин до доксорубина	Д1				
Dexamethasoni 8 mg внутрь ИЛИ в/м 2 раза в день	Д2 Д3 Д4 Д5				
Tab. Aprepitanti 125 mg внутри за 60 минут до доксорубина Tab. Aprepitanti 80 mg внутри утром ИЛИ Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Fosaprepitanti 150 mg в/в капельно 30 мин	Д1 Д1				
Tab. Olanzapini 5–10 mg внутрь не менее, чем за час до ХТ или накануне вечером	Д1 Д2 Д3 Д4				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 250 ml Doxorubicini mg в/в капельно 30 мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения доксорубина — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.
- При использовании фосапрепитанта в 1-й день дексаметазон на 2–5 дни может не назначаться или использоваться в дозе 8 мг 1 раз в день.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист Паклитаксел sh1031

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Паклитаксел 90 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Паклитаксел			в/в капельно 180 мин 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 20 mg внутрь за 12 часов и за 6 часов до ХТ	Д1 Д8 Д15				
Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до ХТ	Д1 Д8 Д15				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до введения паклитаксела	Д1 Д8 Д15				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела	Д1 Д8 Д15				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml Paclitaxeli mg в/в капельно 180 мин	Д1 Д8 Д15				
Dexamethasoni 20 mg внутрь за 12 часов и за 6 часов до ХТ	Д1 Д8 Д15				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При приготовлении, хранении и введении препарата паклитаксел следует пользоваться оборудованием, не содержащим детали из ПВХ.
- Паклитаксел вводится через систему со встроенным мембранным фильтром с размером пор не более 0,22 микрометра.

Процедурный лист Доцетаксел sh0705

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Доцетаксел			в/в капельно 60 мин 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до доцетаксела	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml Sol. Docetaxeli мг в/в капельно 60 минут	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Дексаметазон по 8 мг 2 раза в день внутрь 3 дня за день до введения доцетаксела.
- У больных раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизолоном, проводится премедикация преднизолоном в дозе 8 мг за 12, 3 и 1 час до начала введения доцетаксела.

Процедурный лист

Паклитаксел + карбоплатин sh0144

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Паклитаксел 80 мг/м ² в 1-й день + Карбоплатин AUC 2 в 1-й день. Цикл 7 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Паклитаксел			в/в капельно 60 мин. 1-й день
Карбоплатин			в/в капельно 30 мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 20 mg внутрь за 12 час и за 6 час до введения паклитаксела	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до паклитаксела	Д1				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела	Д1				
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до ХТ	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml Paclitaxeli mg в/в капельно 60 мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 250 ml Carboplatini mg в/в капельно 30 мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При применении карбоплатина нельзя использовать иглы, шприцы, катетеры, содержащие алюминий.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет – 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет – доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист Паклитаксел + бевацизумаб sh1033

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Паклитаксел 90 мг/м ² в/в капельно в 1-й, 8-й, 15-й дни; Бевацизумаб 10 мг/кг в/в капельно 1-й, 15-й дни. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Паклитаксел			в/в капельно 1-й, 8-й, 15-й дни
Бевацизумаб			в/в капельно 1-й, 15-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 20 mg внутрь за 12 часов и за 6 часов до введения паклитаксела	Д1 Д8 Д15 Д1 Д8 Д15				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до введения паклитак- села	Д1 Д8 Д15				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела	Д1 Д8 Д15				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml Paclitaxeli mg в/в капельно 60 мин	Д1 Д8 Д15				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Sol. Bevacizumabi mg в/в капельно мин	Д1 Д15				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При приготовлении, хранении и введении препарата паклитаксел следует пользоваться оборудованием, не содержащим деталей их ПВХ.
- Паклитаксел следует вводить через систему со встроенным мембранным фильтром (размер пор не более 0,22 мкм).
- Интервал между имплантацией порт-системы и введением бевацизумаба рекомендуется делать не менее 14 дней.
- Бевацизумаб вводят в/в капельно в течение 90 минут; второе введение – 60 минут, при хорошей переносимости последующие введения – 30 минут.
- Бевацизумаб несовместим с декстрозой.
- Бевацизумаб вводится после ХТ; последующие дозы можно вводить до или после ХТ.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет – 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет – доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист
Атезолизумаб + паклитаксел + [альбумин]
(есть в рекомендациях АОР 2020 г, нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Атезолизумаб 840 мг в/в в 1-й день; Наб-паклитаксел 100 мг/м ² 1-й, 8-й, 15-й дни. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Атезолизумаб		840	в/в капельно мин 1-й день
Паклитаксел + [альбумин]			в/в капельно 30 мин 1-й, 8-й, 15-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Дexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до атезолизумаба	Д1 Д8 Д15				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Atezolizumabi 840 mg в/в капельно мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% ml Nab-Paclitaxeli mg в/в капельно 30 мин	Д1 Д8 Д15				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

■ **Приготовление раствора Атезолизумаба 840 мг**

Отобрать 14 мл препарата атезолизумаб из флакона.

Развести препарат в инфузионном пакете из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена (ПЭ), полиолефина или полипропилена (ПП), содержащем 250 мл 0,9% стерильного раствора натрия хлорида для инъекций. После разведения препарата 1 мл полученного раствора содержит около 3,18 мг атезолизумаба (840 мг/264 мл).

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

- Атезолизумаб совместим с инфузионными пакетами с контактирующей поверхностью 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.
- Смешивать атезолизумаб с другими препаратами нельзя.
- Первую дозу препарата необходимо вводить в течение 60 минут.
- При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.
- Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.
- Перед применением атезолизумаба следует избегать использования системных ГКС или иммунодепрессантов из-за их потенциального влияния на фармакодинамическую активность и эффективность атезолизумаба. Тем не менее, после начала терапии атезолизумабом системные ГКС или другие иммунодепрессанты могут использоваться для лечения иммуноопосредованных нежелательных реакций.
- При пропуске в плановом введении препарата атезолизумаб необходимо в кратчайшие сроки ввести препарат в рекомендуемой дозе. График введений препарата атезолизумаб должен быть скорректирован с целью поддержания 3-недельного интервала между введениями.
- Снижение дозы препарата атезолизумаб не рекомендуется.
- Препарат наб-паклитаксел совместим с инфузионными пакетами с контактирующей поверхностью из ПВХ, 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.
- В течение 1 мин ввести во флакон наб-паклитаксела 20 мл 0,9% Sol. NaCl (раствор должен стекать по внутренней стенке флакона); оставить на 5 мин; затем переверачивать флакон в течение 2 мин.
- Общий объем инфузии наб-паклитаксела, мл = общая доза (мг)/5 (мг/мл).
- Наб-паклитаксел вводится с помощью инфузионной системы со всторенным фильтром с D пор = 15 мкм. Не рекомендуется использовать системы с функцией AirStop.

Процедурный лист
Атезолизумаб + паклитаксел + [альбумин]
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Атезолизумаб 1200 мг в/в в 1-й день; Наб-паклитаксел 100 мг/м ² 1-й, 8-й, 15-й дни. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Атезолизумаб		1200	в/в капельно мин 1-й день
Паклитаксел + [альбумин]			в/в капельно 30 мин 1-й, 8-й, 15-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Дexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до атезолизумаба	Д1 Д8 Д15				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Atezolizumabi 1200 mg в/в капельно мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% ml Nab-Paclitaxeli mg в/в капельно 30 мин	Д1 Д8 Д15				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Отобрать 20 мл препарата атезолизумаб из флакона.
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.
- Атезолизумаб совместим с инфузионными пакетами с контактирующей поверхностью 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.
- Смешивать атезолизумаб с другими препаратами нельзя.
- Первую дозу препарата необходимо вводить в течение 60 мин.
- При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 мин.
- Перед применением атезолизумаба следует избегать использования системных ГКС или иммунодепрессантов из-за их потенциального влияния на фармакодинамическую активность и эффективность атезолизумаба. Тем не менее, после начала терапии атезолизумабом системные ГКС или другие иммунодепрессанты могут использоваться для лечения иммуноопосредованных нежелательных реакций.
- При пропуске в плановом введении препарата атезолизумаб необходимо в кратчайшие сроки ввести препарат в рекомендуемой дозе. График введений препарата атезолизумаб должен быть скорректирован с целью поддержания 3-недельного интервала между введениями.
- Снижение дозы препарата атезолизумаб не рекомендуется.
- Препарат наб-паклитаксел совместим с инфузионными пакетами с контактирующей поверхностью из ПВХ, 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.
- В течение 1 мин ввести во флакон наб-паклитаксела 20 мл 0,9% Sol. NaCl (раствор должен стекать по внутренней стенке флакона); оставить на 5 мин; затем переверачивать флакон в течение 2 мин.
- Общий объем инфузии наб-паклитаксела, мл = общая доза (мг)/5 (мг/мл).
- Наб-паклитаксел вводится с помощью инфузионной системы со всторенным фильтром с D пор = 15 мкм. Не рекомендуется использовать системы с функцией AirStop.

Процедурный лист Фторурацил + метотрексат + циклофосфамид sh0222

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фторурацил 600 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Метотрексат 40 мг/м ² в/в капельно в 1-й, 8-й дни; Циклофосфамид 100 мг/м ² в 1-14-й дни. Цикл 28 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фторурацил			в/в капельно 60 мин 1-й день
Метотрексат			в/в струйно 1-й и 8-й дни
Циклофосфамид			в/в капельно 1-14-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Ondansetroni 8–16 mg внутрь за 30–60 мин до циклофосфамида	Д1– Д14 Д15 Д16				
Dexamethasoni 8 mg внутри за 30–60 мин до циклофосфамида	Д1– Д14 Д15 Д16				
Sol. NaCl 0,9% – 10 ml Sol. Cyclophosphamidi mg в/в	Д1– Д14				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 250 ml Sol. 5-Fluorouracili mg в/в капельно 60 мин	Д1 Д8				
Aqua for injectionis Methotrexati mg в/в струйно	Д1 Д8				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов.
- Длительность инфузии циклофосфамида от 30 до 120 минут в зависимости от объема раствора.

Процедурный лист Винорелбин sh0024

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Винорелбин 25 мг/м ² в/в капельно в 1-й, 8-й дни. Цикл 21 день.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Винорелбин			в/в капельно 20 мин 1-й, 8-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% – 50 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 50 ml Vinorelbini mg в/в капельно 20 мин	Д1 Д8				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml 15 мин	Д1 Д8				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- При применении винорелбина не следует использовать щелочные растворы.
- Винорелбин вводится внутривенно капельно в течение 15–20 минут.
- После введения препарата вену следует тщательно промыть изотоническим раствором натрия хлорида.

Процедурный лист Фулвестрант sh0214

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фулвестрант 500 мг 1 раз в 28 дней (500 мг 2 раза в первый месяц терапии)		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фулвестрант			внутримышечно 1 раз в 28 дней
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Fulvestranti 500 mg в/м	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.

Процедурный лист Фулвестрант + бусерелин sh0215

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фулвестрант 500 мг 1 раз в 28 дней (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + Бусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фулвестрант			внутримышечно 1 раз в 28 дней
Бусерелин			внутримышечно или подкожно 1 раз в 28 дней
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Fulvestranti 500 mg в/м	Д1				
Sol. Buserelini 3,75 mg в/м или подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.
- При одновременном применении бусерелин может снижать эффективность гипогликемических средств
- Одновременное применение бусерелина с другими препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

Процедурный лист Фулвестрант + гозерелин sh0216

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фулвестрант 500 мг 1-й день в 28 дней (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + Гозерелин 3,6 мг 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фулвестрант			1-й день в 28 дней
Гозерелин			в/м или подкожно 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Fulvestranti 500 mg в/м	Д1				
Sol. Goserelini 3,6 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».

Процедурный лист Фулвестрант + трастузумаб sh0538

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фулвестрант 500 мг 1 раз в 28 дней (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фулвестрант			в/м 1 раз в 28 дней
Трастузумаб			в/в 1 раз в 21 день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Fulvestranti 500 mg внутримышечно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.
- Трастузумаб и пертузумаб несовместимы с 5% раствором декстрозы.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день — 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости — 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.

Процедурный лист Фулвестрант + лейпрорелин sh0217

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фулвестрант 500 мг 1-й день (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + лейпрорелин 3,75 мг 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фулвестрант			в/м 1-й день
Лейпрорелин			в/в или подкожно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Fulvestranti 500 mg в/м	Д1				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg в/м или подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.
- Лейпрорелин вводят внутримышечно или подкожно, 1 раз в 28 дней. Место инъекции следует периодически менять.
- Поскольку антиандрогенная терапия может удлинять интервал QT, следует тщательно оценить возможность одновременного применения препарата лейпрорелин с лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT или могут вызвать двунаправленную тахикардию, такими как антиаритмические лекарственные средства класса IA (хинидин, дизопирамид) или класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибулитид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и другие.

Процедурный лист Гемцитабин sh0631

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Гемцитабин 800-1200 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Гемцитабин			в/в капельно 30 мин. 1-й, 8-й, 15-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до ХТ	Д1 Д8 Д15				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Gemcitabini mg в/в капельно 30 мин	Д1 Д8 Д15				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

Процедурный лист Гемцитабин + цисплатин sh0704

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Гемцитабин			в/в капельно 30 мин. 1-й, 8-й дни
Цисплатин			в/в капельно мин. 1-й, 8-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% — 1500 ml в/в капельно 60 минут	Д1				
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до цисплатина	Д1 Д8				
Dexamethasoni 12 mg в/в за 30–60 мин до цисплатина	Д1				
Dexamethasoni 8 mg внутрь ИЛИ в/м 2 раза в день	Д2 Д3 Д4 Д5 Д8				

Tab. Aprepitanti 125 mg внутри за 60 минут до цисплатина	Д1				
Tab. Aprepitanti 80 mg внутри утром ИЛИ	Д2 Д3				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Fosaprepitanti 150 mg в/в капельно 20 мин за 30 минут до цисплатина	Д1				
Tab. Olanzapini 5–10 mg внутри не менее, чем за час до ХТ или накануне вечером	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml Cisplatin mg в/в капельно мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml в/в капельно 30 минут	Д1				
Маннитол 0,5 г на кг массы тела в/в по назначению врача	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Gemcitabini mg в/в капельно 30 мин	Д1 Д8				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При введении цисплатина не должны использоваться иглы и системы, содержащие алюминиевые детали.
- Перед введением цисплатина в/в капельно вводится до 2-х литров жидкости.
- Если интенсивная гидратация окажется недостаточной, можно ввести осмотический диуретик (например, маннит).
- Цисплатин вводится в/в капельно со скоростью не более 1 мг/мин.
- При использовании фосапрепитанта в 1-й день дексаметазон на 2–5 дни может не назначаться или использоваться в дозе 8 мг 1 раз в день.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет – 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет – доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист Цисплатин sh1036

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Цисплатин			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl — 1500 ml в/в капельно 60 мин	Д1				
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до цисплатина	Д1				
Dexamethasoni 12 mg в/в за 30–60 мин до цисплатина	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg внутрь ИЛИ в/м 2 раза в день	Д2 Д3 Д4 Д5				
Tab. Aprepitanti 125 mg внутрь за 60 минут до цисплатина Tab. Aprepitanti 80 mg внутри утром ИЛИ Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Fosaprepitanti 150 mg в/в капельно 20 мин за 30 минут до цисплатина	Д1 Д2 Д3 Д1				
Tab. Olanzapini 5–10 mg внутрь не менее, чем за час до ХТ или накануне вечером	Д1 Д2 Д3 Д4				
Sol. NaCl 0,9% — 500ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Cisplatin mg в/в капельно мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml в/в капельно 30 мин	Д1				
Маннитол 0,5 г на кг массы тела в/в по назначению врача	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При введении цисплатина не должны использоваться иглы и системы, содержащие алюминиевые детали.
- Перед введением цисплатина в/в капельно вводится до 2-х литров жидкости.
- Если интенсивная гидратация окажется недостаточной, можно ввести осмотический диуретик (например, маннит).
- Цисплатин вводится в/в капельно со скоростью не более 1 мг/мин.
- При использовании фосапрепитанта в 1-й день дексаметазон на 2–5 дни может не назначаться или использоваться в дозе 8 мг 1 раз в день.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист Карбоплатин sh0707

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Карбоплатин AUC 6 в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Карбоплатин			в/в капельно 30 мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до карбоплатина	Д1				
Dexamethasoni 12 mg в/в за 30–60 минут до карбоплатина	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg внутрь ИЛИ в/м 2 раза в день	Д2 Д2 Д3 Д3 Д4 Д4 Д5 Д5				
Tab. Aprepitanti 125 mg внутрь за 30 минут до карбоплатина Tab. Aprepitanti 80 mg внутрь утром ИЛИ Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Fosaprepitanti 150 mg в/в капельно 20 мин за 30 минут до карбоплатина	Д1 Д2 Д3 Д1				
Tab. Olanzapini 5–10 mg внутрь не менее, чем за час до ХТ или накануне вечером	Д1 Д2 Д3 Д4				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 250 ml Carboplatini mg в/в капельно 30 мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При применении карбоплатина не должны использоваться иглы и системы, содержащие алюминиевые детали.
- При использовании фосапрепитанта в 1-й день дексаметазон на 2–5 дни может не назначаться или использоваться в дозе 8 мг 1 раз в день.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет – 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет – доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист Иксабепилон sh0076

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Иксабепилон 40 мг/м ² в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иксабепилон			в/в капельно 180 мин 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до иксабепилона	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 60 мин до иксабепилона	Д1				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до иксабепилона	Д1				
Sol. Ringer 250 ml Ixabepiloni mg в/в капельно 180 мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При приготовлении раствора для инфузий иксабепилона следует применять емкости, не содержащие ДЭГФ.
- Разрешено использовать растворы с pH от 6,0–9,0:
 - р-р Рингера лактата;
 - р-р Рингера ацетата;
 - при использовании 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций его pH следует довести до pH > 6,0, добавив раствора натрия гидрокарбоната для инъекций из расчета 1 мл (диапазон концентраций от 4,2 до 8,4%) на 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида, и только затем добавить раствор иксабепилона.
- Для введения иксабепилона следует использовать инфузионные системы, не содержащие ДЭГФ [ди-(2-этилгексил) фталат], с фильтром, имеющим диаметр пор от 0,2 до 1,2 микрометра.
- При наличии в анамнезе повышенной чувствительности к иксабепилону дополнительно к премедикации блокаторами H1- и H2-гистаминовых рецепторов требуется премедикация ГКС (дексаметазон 20 мг в/в за 30 мин до инфузии препарата иксабепилон).

Процедурный лист Иксабепилон + капецитабин sh0988

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Иксабепилон 40 мг/м ² в 1-й день; Капецитабин 2000 мг/м ² внутрь с 1-го по 14-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иксабепилон			в/в капельно 180 мин. 1-й день
Капецитабин			внутрь 1-14-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до иксабепилона	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 60 мин до иксабепилона	Д1				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до иксабепилона	Д1				
Sol. Ringer 250 ml Ixabepiloni mg в/в капельно 180 мин	Д1				
Tab. Capcitabini по mg 2 раз в день с интервалом 12 часов внутри	Д1– Д14				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При приготовлении раствора для инфузий иксабепилона следует применять емкости, не содержащие ДЭГФ.
- Разрешено использовать растворы с рН от 6,0–9,0:
 - р-р Рингера лактата;
 - р-р Рингера ацетата;
 - при использовании 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций его рН следует довести до рН > 6,0, добавив раствора натрия гидрокарбоната для инъекций из расчета 1 мл (диапазон концентраций от 4,2 до 8,4%) на 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида, и только затем добавить раствор иксабепилона.
- Для введения иксабепилона следует использовать инфузионные системы, не содержащие ДЭГФ [ди-(2-этилгексил) фталат], с фильтром, имеющим диаметр пор от 0,2 до 1,2 микрометра.
- При наличии в анамнезе повышенной чувствительности к иксабепилону дополнительно к премедикации блокаторами Н1- и Н2-гистаминовых рецепторов требуется премедикация ГКС (дексаметазон 20 мг в/в за 30 мин до инфузии препарата иксабепилон).
- Капецитабин принимать с интервалом 12 часов внутрь, запивая водой, не позже, чем через 30 минут после еды

Процедурный лист Эрибулин sh0255

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эрибулин 1,4 мг/м ² в/в струйно в течение 2–5 минут в 1-й, 8-й дни. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эрибулин			в/в струйно 1-й, 8-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до эрибулина	Д1 Д8				
Sol. NaCl 0,9% – 50 ml Sol. Eribulini mg в/в струйно медленно 2–5 минут	Д1 Д8				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Раствор для инъекций эрибулин не следует разводить в 5% растворе глюкозы.

Процедурный лист Эрибулин + трастузумаб sh0418

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эрибулин 1,4 мг/м ² в/в струйно в течение 2–5 минут в 1-й, 8-й дни каждые 3 недели; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эрибулин			в/в струйно 1-й, 8-й дни
Трастузумаб			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до эрибулина	Д1 Д8				
Sol. NaCl 0,9% – 50 ml Sol. Eribulini mg в/в струйно медленно 2–5 минут	Д1 Д8				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Раствор для инъекций эрибулин не следует разводить в 5% растворе глюкозы.
- Трастузумаб и пертузумаб несовместимы с 5% раствором декстрозы.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Раствор пертузумаба совместим с инфузионными пакетами из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена и полиолефина (не содержащие ПВХ).
- Длительность 1-й инфузии пертузумаба – 60 минут. Если первая переносится хорошо, последующие – 30–60 мин.

Процедурный лист Иксабепилон + трастузумаб sh0343

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Иксабепилон 40 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в капельно в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иксабепилон			в/в капельно 180 мин 1-й день
Трастузумаб			в/в капельно 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до иксабепилона	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 60 мин до иксабепилона	Д1				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до иксабепилона	Д1				
Sol. Ringer 250 ml Ixabepiloni mg в/в капельно 180 мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При приготовлении раствора для инфузий иксабепилона следует применять емкости, не содержащие ДЭГФ.
- Разрешено использовать растворы с pH от 6,0–9,0:
 - р-р Рингера лактата;
 - р-р Рингера ацетата;
 - при использовании 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций его pH следует довести до pH > 6,0, добавив раствора натрия гидрокарбоната для инъекций из расчета 1 мл (диапазон концентраций от 4,2 до 8,4%) на 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида, и только затем добавить раствор иксабепилона.
- Для введения иксабепилона следует использовать инфузионные системы, не содержащие ДЭГФ [ди-(2-этилгексил) фталат], с фильтром, имеющим диаметр пор от 0,2 до 1,2 микрометра.
- При наличии в анамнезе повышенной чувствительности к иксабепилону дополнительно к премедикации блокаторами H1- и H2-гистаминовых рецепторов требуется премедикация ГКС (дексаметазон 20 мг в/в за 30 мин до инфузии препарата иксабепилон).
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Нагрузочная доза трастузумаба вводится 90 мин, второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.

Процедурный лист

Паклитаксел + карбоплатин + трастузумаб sh0145

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Паклитаксел 80 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 недели + Карбоплатин АУС 2 в 1-й день каждые 4 недели + Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в капельно в 1-й день еженедельно или Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Паклитаксел			в/в капельно 60 мин. 1-й день
Карбоплатин			в/в капельно 30 мин. 1-й день
Трастузумаб			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Dexamethasoni 20 mg внутрь за 12 час и за 6 час до введения паклитаксела	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до паклитаксела	Д1				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела	Д1				
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до ХТ	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml Paclitaxeli mg в/в капельно 60 мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 250 ml Carboplatini mg в/в капельно 30 мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При приготовлении, хранении и введении препарата паклитаксел следует пользоваться оборудованием, не содержащим детали из ПВХ. Паклитаксел вводится через систему со встроенным мембранным фильтром с размером пор не более 0,22 мкм.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы. Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Нагрузочная доза трастузумаба вводится 90 мин, второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- При применении паклитаксела в комбинации с трастузумабом паклитаксел вводится на следующий день после введения трастузумаба, или сразу же после последующего введения препарата трастузумаб, если при предшествовавшем введении трастузумаб переносился хорошо. В комбинации «паклитаксел + трастузумаб» после ХТ доксорубицином и циклофосфамидом: если паклитаксел и трастузумаб вводятся в один день, то паклитаксел вводится первым.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 4 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 2 мг/кг еженедельно.
- При применении карбоплатина нельзя использовать иглы, шприцы, катетеры, содержащие алюминий.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет – 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет – доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист Паклитаксел + трастузумаб sh1039

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Паклитаксел 90 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в 1 раз в 7 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Паклитаксел			в/в капельно мин 1-й день
Трастузумаб			в/в капельно мин 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Dexamethasoni 20 mg внутрь за 12 час и за 6 час до паклитаксела	Д1 Д8 Д15				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до введения паклитаксела	Д1 Д8 Д15				
Ranitidini 50 mg в/в за 30–60 мин до введения паклитаксела	Д1 Д8 Д15				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Paclitaxeli mg в/в капельно 60 мин	Д1 Д8 Д15				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Трастузумаб несовместимы с 5% раствором декстрозы.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день — 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости — 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- При применении паклитаксела в комбинации с трастузумабом паклитаксел вводится на следующий день после введения трастузумаба или сразу же после последующего введения препарата трастузумаб, если при предшествовавшем введении трастузумаб переносился хорошо.
- При приготовлении, хранении и введении препарата паклитаксел следует пользоваться оборудованием, не содержащим детали из ПВХ.
- Паклитаксел вводится через систему со встроенным мембранным фильтром с размером пор не более 0,22 мкм.

Процедурный лист Винорелбин + трастузумаб sh0027

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Винорелбин 25 мг/м ² в/в капельно в 1-й, 8-й дни каждые 3 недели + Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Винорелбин			в/в капельно 10 мин. 1-й, 8-й дни
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
S. NaCl 0,9% – 50 ml ИЛИ S. Glucosae 5% – 50 ml Vinorelbini mg в/в капельно 15 мин	Д1 Д8				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml 15 мин	Д1 Д8				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При применении винорелбина не следует использовать щелочные растворы.
- Винорелбин вводится внутривенно капельно в течение 15–20 минут, после введения препарата вену следует тщательно промыть изотоническим раствором натрия хлорида.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.

Процедурный лист Капецитабин + трастузумаб sh0104

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Капецитабин 2000 мг/м ² внутрь с 1-го по 14-й день каждые 3 недели; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день каждые 3 недели		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Капецитабин			внутри 1-14-й дни
Трастузумаб			в/в капельно мин 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Trastuzumabi мг в/в капельно минут	Д1				
Tab. Capecitabini мг 2 раза в день с интервалом 12 часов внутрь	Д1– Д14				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Капецитабин принимать с интервалом 12 часов внутрь, запивая водой, не позже, чем через 30 мин после еды
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день — 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости — 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.

Процедурный лист

Гемцитабин + трастузумаб sh1041

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Гемцитабин 800–1200 мг/м ² в/в капельно в 1-й, 8-й, 15-й дни; Трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в капельно 1 раз в 7 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Гемцитабин			в/в капельно 30 мин 1-й, 8-й, 15-й дни
Трастузумаб			в/в капельно 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 8 mg в/в или Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до гемцитабина	Д1 Д8 Д15				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Gemcitabini mg в/в капельно 30 мин	Д1 Д8 Д15				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно мин	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Нагрузочная доза трастузумаба вводится 90 мин, второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.

Процедурный лист

Гемцитабин + цисплатин + трастузумаб sh0306

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно в 1-й, 8-й дни; Цисплатин 75 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в капельно в 1-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Гемцитабин			в/в капельно 30 мин в 1-й, 8-й дни
Цисплатин			в/в капельно 1-й день
Трастузумаб			в/в капельно 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно мин	Д1				
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до цисплатина	Д1				
Dexamethasoni 12 mg в/в за 30–60 мин до цисплатина	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg внутрь ИЛИ в/м 2 раза в день	Д2 Д2 Д3 Д3 Д4 Д4 Д5 Д5				
Tab. Aprepitanti 125 mg внутри за 60 минут до цисплатина Tab. Aprepitanti 80 mg внутри утром ИЛИ Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Fosaprepitanti 150 mg в/в капельно 20 мин за 30 минут до цисплатина	Д1 Д2 Д3 Д1				
Tab. Olanzapini 5–10 mg внутрь не менее, чем за час до ХТ или накануне вечером	Д1 Д2 Д3 Д4				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% – 500 ml Cisplatin mg в/в капельно мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 500 ml в/в капельно 30 минут	Д1				
Маннитол 0,5 на кг массы тела в/в по назначению врача	Д1				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Gemcitabini mg в/в капельно 30 мин	Д1 Д8				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При введении цисплатина не должны использоваться иглы и системы, содержащие алюминиевые детали.

- Перед введением цисплатина в/в капельно вводится до 2-х литров жидкости.
- Если интенсивная гидратация окажется недостаточной, можно ввести осмотический диуретик (например, маннит).
- Цисплатин вводится в/в капельно со скоростью не более 1 мг/мин.
- При использовании фосапрепитанта в 1-й день дексаметазон на 2-5 дни может не назначаться или использоваться в дозе 8 мг 1 раз в день.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день — 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости — 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Трастузумаб не совместим с 5% раствором декстрозы.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.

Процедурный лист

Этопозид + трастузумаб sh1043, sh1044

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Sh1043: Этопозид 50 мг внутрь в 1–20-й дни + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в 1 раз в 7 дней; цикл 28 дней. Sh1044: Этопозид 50 мг внутрь в 1–20-й дни + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в 1 раз в 21 день; цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Этопозид			внутри 1–20-й дни
Трастузумаб			в/в капельно мин 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Дексаметазон 8 мг внутрь или в/в	Д1– Д20				
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до этопозида	Д1– Д20				
Etopozidi 50 mg внутрь	Д1– Д20				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Этопозид следует применять 1 раз в день примерно в одно и то же время суток.
- Принимать капсулы целиком, запивая водой, независимо от приема пищи.
- Не разжевывать, не растворять и не вскрывать.
- Противоопухолевое действие этопозида усиливается при применении его в сочетании с цисплатином, однако при этом нужно учитывать, что у больных, прежде получавших лечение цисплатином, выведение этопозида может быть нарушено.
- На фоне лечения этопозидом может снижаться действие инактивированных вирусных вакцин, а также могут усиливаться побочные эффекты живых вирусных вакцин.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.

11.2. ПРОЦЕДУРНЫЕ ЛИСТЫ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ФОРМ

Процедурный лист
Тамоксифен sh0692

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Тамоксифен 20–40 мг ежедневно. Цикл 30 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Тамоксифен			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Таб. Tamoxifeni mg внутри	Д1– Д30				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать таблетки не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, в один прием утром или, разделяя необходимую дозу на два приема, утром и вечером.
- Интервал между приемом тамоксифена и антацидами (омепразол, рабепразол и т.п.), блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин, ранитидин) должен составлять 1–2 часа.
- Из-за возможного снижения плазменной концентрации и клинического эффекта тамоксифена при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакальцет, бупропион, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), по возможности, следует избегать такой комбинированной терапии.

Процедурный лист Лапатиниб + капецитабин sh0110

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Лапатиниб 1250 мг ежедневно + капецитабин 2000 мг/м ²		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Лапатиниб			внутри ежедневно
Капецитабин			внутри в 1–14-й дни каждые 3 недели
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Таб. Lapatinibi 1250 мг внутрь	Д1– Д21				
Таб. Capecitabini мг 2 р/д с интервалом 12 часов внутрь	Д1– Д14				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Лапатиниб следует принимать за час до еды или через час после еды.
- Требуется осторожность при комбинации с ингибиторами и индукторами CYP3A4 (кетоназолом, итраконазолом или грейпфрутовым соком; рифампицином, карбамазепином или фенитоином).
- Вступает в конкурентное взаимодействие с препаратами для приема внутрь, имеющими узкое терапевтическое окно, которые являются субстратами CYP3A4, CYP2C8, P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы: с паклитакселом, с иринотеканом, с доцетакселом, что увеличивает частоту развития доцетаксел-индуцированной нейтропении.
- Принимать с интервалом 12 часов.
- Внутрь, запивая водой, не позже, чем через 30 мин. после еды.
- Капецитабин принимать с интервалом 12 часов внутрь, запивая водой, не позже, чем через 30 минут после еды

Процедурный лист Капецитабин sh0650

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Капецитабин 2000–2500 мг/м ² внутрь с 1-го по 14-й день. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Капецитабин			внутри в 1–14-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Capecitabini mg 2 раз в день с интервалом 12 часов внутри	Д1– Д14				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Капецитабин принимать с интервалом 12 часов внутрь, запивая водой, не позже, чем через 30 минут после еды

Процедурный лист Этопозид sh1037

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Этопозид 100 мг внутрь в 1–14-й дни. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Этопозид			внутри в 1–14-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Дексаметазон 8 мг внутрь или в/в	Д1– Д14				
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до этопозид	Д1– Д14				
Сaps. Etoposidi 100 mg внутри	Д1– Д14				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Этопозид следует применять 1 раз в день примерно в одно и то же время суток.
- Принимать капсулы целиком, запивая водой, независимо от приема пищи.
- Не разжевывать, не растворять и не вскрывать.
- Противоопухолевое действие этопозид усиливается при применении его в сочетании с цисплатином, однако при этом нужно учитывать, что у больных, прежде получавших лечение цисплатином, выведение этопозид может быть нарушено.
- На фоне лечения этопозидом может снижаться действие инактивированных вирусных вакцин, а также могут усиливаться побочные эффекты живых вирусных вакцин.
- Поскольку этопозид обладает мутагенным потенциалом, он может вызывать повреждения хромосом сперматозоидов человека; поэтому мужчины, получающие терапию этопозидом, должны использовать средства контрацепции.

Процедурный лист Олапариб sh0809

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Олапариб 600 мг ежедневно. Цикл 30 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Олапариб			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Сарс. Olaparibi по 300 мг 2 раза в сутки внутрь	Д1- Д30				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать препарат в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.
- Капсулы принимать целиком, не разжевывая, не растворяя и не открывая их.
- Принимать препарат как минимум через 1 час после еды и воздержаться от еды в течение как минимум 2 часов после приема препарата.
- Рекомендуется избегать одновременного применения олапариба с известными мощными ингибиторами изоферментов цитохрома P450 CYP3A4/5 (например, итраконазол, телитромицин, кларитромицин, усиленные ингибиторы протеазы, индинавир, саквинавир, нелфинавир, боцепревир, талапревир) или индукторами (например, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, карбамазепин, невирапин и препараты зверобоя продырявленного).

Процедурный лист
Талазопариб
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Талазопариб 1 мг/сутки ежедневно. Цикл 30 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Талазопариб			Внутрь ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Caps. Talazoparibi по 1 мг в сутки внутри	Д1– Д30				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать препарат внутрь в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.
- Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов BCRP (включая, помимо прочего, куркумин, циклоспорин).

Процедурный лист Летрозол (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно. Цикл 30 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			Внутрь ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 мг внутрь	Д1– Д30				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Летрозол применяют только у пациенток в постменопаузе.
- Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин); изофермента CYP2A6 (метоксален) с летрозолом может привести к увеличению экспозиции летрозолола.
- Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 (фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозолола.
- Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозолола и лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, выведение которых зависит преимущественно от изофермента CYP2C19 (например, фенитоин, клопидогрель).

Процедурный лист Анастрозол sh0008

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Анастрозол 1 мг внутрь. Цикл 30 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутри
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Anastrozoli 1 мг внутрь	Д1- Д30				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать препарат в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.
- Запивать водой.
- Принимать таблетки целыми, не разламывать, не жевать.

Процедурный лист Эксеместан (есть в рекомендациях АОР 2020 г, нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно. Цикл 30 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 мг внутрь	Д1– Д30				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Внутри, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенобарбитал могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.

Процедурный лист Анастрозол + палбоциклиб sh1010

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Анастрозол 1 мг внутрь + Палбоциклиб 125 мг/сут 1–21-й дни. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутри
Палбоциклиб			внутри
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Таб. Anastrozoli 1 мг внутрь	Д1– Д28				
Таб. Palbociclibi 125 мг внутрь	Д1– Д21				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать препарат в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.
- Принимать таблетки анастрозола целыми, не разламывать, не жевать, запивая водой.
- Следует избегать одновременного приема палбоциклиба и сильных ингибиторов изофермента СУР3А (ампренавир, атазанавир, боцепревир, кларитромицин, кониваптан, делавирдин, дилтиазем, эритромицин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, мибефрадил, миконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, вориконазол) и употребления грейпфрута или грейпфрутового сока.

Процедурный лист Анастрозол + рибоциклиб sh1011

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Анастрозол 1 мг внутрь ежедневно + Рибоциклиб 600 мг/сут 1–21-й дни. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутри
Рибоциклиб			внутри
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Anastrozoli 1 мг внутрь	Д1– Д28				
Tab. Ribociclibi 600 мг внутрь	Д1– Д21				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать анастрозол в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.
- Принимать таблетки анастрозола целыми, не разламывать, не жевать, запивая водой.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба с антиаритмическими препаратами: амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT: хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый.
- Не рекомендуется применять в сочетании с тамоксифеном.

Процедурный лист Анастрозол + абемациклиб sh0984

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Абемациклиб 300 мг ежедневно + анастрозол 1 мг ежедневно. Цикл 30 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутри ежедневно
Абемациклиб			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Таб. Anastrozoli 1 мг внутрь	Д1- Д30				
Таб. Abemaciclibi 150 мг внутрь 2 раза в сутки	Д1- Д30				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать анастрозол в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.
- Принимать таблетки анастрозола целыми, не разламывать, не жевать, запивая водой.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов СУР3А, включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.

Процедурный лист

Летрозол + палбоциклиб

(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Палбоциклиб 125 мг/сут 1–21-й дни. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Палбоциклиб			внутри 1–21-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Tab. Palbociclibi 125 mg внутрь	Д1– Д21				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Одновременное применение летрозола и мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; для изофермента CYP2A6 – метоксален) может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола и индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозола в сыворотке крови в среднем на 38%.
- Следует избегать одновременного приема палбоциклиба и сильных ингибиторов изофермента CYP3A (ампренавир, атазанавир, боцепревир, кларитромицин, кониваптан, делавирдин, дилтиазем, эритромицин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, мибефрадил, миконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол) и употребления грейпфрута или грейпфрутового сока.

Процедурный лист
Летрозол + абемациклиб
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно + Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Абемациклиб			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 мг внутрь	Д1- Д28				
Tab. Abemaciclibi 150 мг внутрь 2 раза в сутки	Д1- Д28				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Одновременное применение летрозолола и мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; для изофермента CYP2A6 – метоксален) может привести к увеличению экспозиции летрозолола.
- Одновременное применение летрозолола и индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозолола.
- Одновременное применение летрозолола (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозолола в сыворотке крови в среднем на 38%.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.

Процедурный лист

Летрозол + рибоциклиб

(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Рибоциклиб 600 мг/сут 1–21-й дни. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Рибоциклиб			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1–Д28				
Tab. Ribociclibi 600 mg внутрь	Д1–Д21				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Одновременное применение летрозолола и мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; для изофермента CYP2A6 — метоксален) может привести к увеличению экспозиции летрозолола.
- Одновременное применение летрозолола и индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозолола.
- Одновременное применение летрозолола (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозолола в сыворотке крови в среднем на 38%.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба с антиаритмическими препаратами: амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT: хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый.
- Не рекомендуется применять в сочетании с тамоксифеном.

Процедурный лист
Эксеместан + палбоциклиб
(есть в рекомендациях АОР 2020 г, нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно; Палбоциклиб 125 мг/сут 1–21-й дни. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Палбоциклиб			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 мг внутрь	Д1– Д28				
Tab. Palbociclibi 125 мг внутрь	Д1– Д21				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенобарбитал могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.
- Следует избегать одновременного приема палбоциклиба и сильных ингибиторов изофермента CYP3A (ампренавир, атазанавир, боцепревир, кларитромицин, кониваптан, делавирдин, дилтиазем, эритромицин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, мибефрадил, миконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол) и употребления грейпфрута или грейпфрутового сока.

Процедурный лист Торемифен (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Торемифен 60 мг ежедневно. Цикл 30 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Торемифен			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Toremifeni 60 mg внутрь	Д1- Д30				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимают внутрь, независимо от приема пищи.
- Противопоказано одновременное применение со следующими препаратами: антиаритмические препараты класса I A (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид); антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид); нейролептики (например, производные фенотиазина, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультопирид); антибактериальные препараты (например, моксифлоксацин, эритромицин в/в, пентамидин, противомаларийные средства, особенно галофантрин); антигистаминные средства (например, терфенадин, астемизол, мизоластин); цизаприд, винкамин в/в, бепридил, дифеманил.
- При одновременном применении препаратов, которые уменьшают почечную экскрецию кальция (тиазидные диуретики), возможно развитие гиперкальциемии.
- Индукторы ферментных систем печени (например, фенобарбитал, карбамазепин) могут ускорять метаболизм торемифена в печени и приводить к снижению C_{ss} торемифена в плазме крови (при данной комбинации может потребоваться удвоение суточной дозы).
- При одновременном применении антиэстрогенов и антикоагулянтов (например, варфарин) возможно значительное увеличение времени кровотечения (данной комбинации следует избегать).
- Некоторые препараты, ингибирующие изофермент CYP3A, способны замедлять метаболизм торемифена, что следует учитывать при одновременном применении кетоконазола, эритромицина, тролеандомицина.

Процедурный лист
Эксеместан + рибоциклиб
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно + Рибоциклиб 600 мг/сут 1–21-й дни. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			Внутрь ежедневно
Рибоциклиб			Внутрь ежедневно с 1 по 21 дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 мг внутрь	Д1– Д28				
Tab. Ribociclibi 600 мг внутрь	Д1– Д21				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенобарбитал могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба с антиаритмическими препаратами: амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT: хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ндансетрон внутривенно вводимый.
- Не рекомендуется применять в сочетании с тамоксифеном.

Процедурный лист
Эксеместан + абемациклиб
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно; Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Абемациклиб			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 мг внутрь	Д1- Д28				
Tab. Abemaciclibi 150 мг внутрь 2 раза в сутки	Д1- Д28				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенobarбитал, могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.

Процедурный лист Эверолимус sh0240

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эверолимус 10 мг ежедневно. Цикл 30 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эверолимус			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Everolimus 10 mg внутри однократно	Д1– Д30				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать таблетку внутрь один раз в день ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром).
- Принимать таблетку натощак или после приема небольшого количества пищи, не содержащей жира.
- Индукторы CYP3A4 могут повышать метаболизм эверолимуса и уменьшать концентрации эверолимуса в крови, в т. ч. зверобой продырявленный, противосудорожные средства (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин); препараты для лечения ВИЧ (эфавиренз, невирапин).
- Грейпфрут и грейпфрутовый сок влияют на активность изоферментов CYP и P-гликопротеина, поэтому следует избегать употребления этих соков на фоне применения эверолимуса.

Процедурный лист

Эксеместан + эверолимус

(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно; Эверолимус 10 мг ежедневно. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Эверолимус			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 мг внутрь	Д1– Д28				
Sol. Everolimusi 10 мг внутрь	Д1– Д28				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенобарбитал, могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.
- Принимать таблетку внутрь один раз в день ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром).
- Принимать таблетку натощак или после приема небольшого количества пищи, не содержащей жира.
- Индукторы CYP3A4 могут повышать метаболизм эверолимуса и уменьшать концентрации эверолимуса в крови, в т.ч. зверобой продырявленный, противосудорожные средства (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин); препараты для лечения ВИЧ (эфавиренз, невирапин).
- Грейпфрут и грейпфрутовый сок влияют на активность изоферментов CYP и P-гликопротеина, поэтому следует избегать употребления этих соков на фоне применения эверолимуса.

Процедурный лист
Абемациклиб
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Абемациклиб 400 мг/сут ежедневно. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Абемациклиб			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Таб. Abemaciclibi 200 мг внутрь 2 раза в сутки	Д1– Д28				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов СYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.

Процедурный лист Винорелбин sh0304

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Винорелбин 60 мг/м ² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни, с 22-го дня 80 мг/м ² еженедельно		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Винорелбин			внутри 1-й, 8-й, 15-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Vinorelbini мг внутрь	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Внутрь, не разжевывая, не рассасывая, во время еды.

11.3. ПРОЦЕДУРНЫЕ ЛИСТЫ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ФОРМ С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ

Процедурный лист Тамоксифен + лейпрорелин sh0171

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Тамоксифен 20 мг ежедневно; Лейпрорелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Тамоксифен			внутри ежедневно
Лейпрорелин			в/м или подкожно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Tamoxifeni 20 mg внутри	Д1– Д28				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg в/м или подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать таблетки, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, в один прием утром или, разделяя необходимую дозу на два приема, утром и вечером.
- Интервал между приемом тамоксифена и антацидами (омепразол, рабепразол и т. п.), блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин, ранитидин) должен составлять 1–2 часа.
- Из-за возможного снижения плазменной концентрации и клинического эффекта тамоксифена при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакальцет, бупропион, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), по возможности, следует избегать такой комбинированной терапии.
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист Тамоксифен + бусерелин sh0169

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Тамоксифен 20 мг ежедневно; Бусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Тамоксифен			внутри ежедневно
Бусерелин			в/м или подкожно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Таб. Tamoxifeni 20 mg внутри	Д1– Д28				
Sol. Buserelini 3,75 mg внутримышечно или подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать таблетки, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, в один прием утром или, разделяя необходимую дозу на два приема, утром и вечером.
- Интервал между приемом тамоксифена и антацидами (омепразол, рабепразол и т. п.), блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин, ранитидин) должен составлять 1–2 часа.
- Из-за возможного снижения плазменной концентрации и клинического эффекта тамоксифена при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакальцет, бупропион, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), по возможности, следует избегать такой комбинированной терапии.

Процедурный лист Тамоксифен + гозерелин sh0170

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Тамоксифен 20 мг ежедневно; Гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Тамоксифен			внутри ежедневно
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Таб. Tamoxifeni 20 мг внутри	Д1– Д28				
Sol. Goserelini 3,6 мг подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать таблетки, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, в один прием утром или, разделяя необходимую дозу на два приема, утром и вечером.
- Интервал между приемом тамоксифена и антацидами (омепразол, рабепразол и т. п.), блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин, ранитидин) должен составлять 1–2 часа.
- Из-за возможного снижения плазменной концентрации и клинического эффекта тамоксифена при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакальцет, бупропион, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), по возможности, следует избегать такой комбинированной терапии.
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».

Процедурный лист Тамоксифен + трастузумаб sh0372

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Тамоксифен 20 мг ежедневно; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Тамоксифен			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Таб. Tamoxifeni 20 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать таблетки, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, в один прием утром или, разделяя необходимую дозу на два приема, утром и вечером.
- Интервал между приемом тамоксифена и антацидами (омепразол, рабепразол и т. п.), блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин, ранитидин) должен составлять 1–2 часа.
- Из-за возможного снижения плазменной концентрации и клинического эффекта тамоксифена при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакальцет, бупропион, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), по возможности, следует избегать такой комбинированной терапии.
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день — 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости — 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.

Процедурный лист Тамоксифен + трастузумаб + гозерелин sh0374

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Тамоксифен 20 мг ежедневно; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день; Гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Тамоксифен			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Tamoxifeni 20 mg внутрь	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Goserelini 3,6 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать таблетки, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, в один прием утром или, разделяя необходимую дозу на два приема, утром и вечером.
- Интервал между приемом тамоксифена и антацидами (омепразол, рабепразол и т. п.), блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин, ранитидин) должен составлять 1–2 часа.
- Из-за возможного снижения плазменной концентрации и клинического эффекта тамоксифена при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакальцет, бупропион, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), по возможности, следует избегать такой комбинированной терапии.
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».

Процедурный лист

Тамоксифен + трастузумаб + бусерелин sh0373

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Тамоксифен 20 мг ежедневно; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день; Бусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Тамоксифен			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Бусерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Tamoxifeni 20 mg внутрь	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Buserelini 3,75 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать таблетки, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, в один прием утром или, разделяя необходимую дозу на два приема, утром и вечером.
- Интервал между приемом тамоксифена и антацидами (омепразол, рабепразол и т.п.), блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин, ранитидин) должен составлять 1–2 часа.
- Из-за возможного снижения плазменной концентрации и клинического эффекта тамоксифена при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакальцет, бупропион, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), по возможности, следует избегать такой комбинированной терапии.
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- При одновременном применении бусерелин может снижать эффективность гипогликемических средств.
- Одновременное применение бусерелина с другими препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

Процедурный лист Тамоксифен + трастузумаб + лейпрорелин sh0375

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Тамоксифен 20 мг ежедневно; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день; Лейпрорелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Тамоксифен			внутри ежедневно
Трастузумаб			внутривенно капельно в 1-й день
Лейпрорелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Tamoxifeni 20 mg внутрь	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать таблетки, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, в один прием утром или, разделяя необходимую дозу на два приема, утром и вечером.
- Интервал между приемом тамоксифена и антацидами (омепразол, рабепразол и т.п.), блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин, ранитидин) должен составлять 1–2 часа.
- Из-за возможного снижения плазменной концентрации и клинического эффекта тамоксифена при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакальцет, бупропион, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), по возможности, следует избегать такой комбинированной терапии.
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Место введения лейпрорелина необходимо менять каждый месяц (ягодицы, бедро).
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист
Летрозол + лейпрорелин
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Лейпрорелин			внутримышечно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg в/м	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Одновременное применение летрозола и кетоконазола, итраконазола, вориконазола, ритонавира, кларитромицина и телитромицина, метоксалена) может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола и фенитоина, рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала, зверобоя продырявленного может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Место введения лейпрорелина необходимо менять каждый месяц (ягодицы, бедро).
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист

Летрозол + трипторелин

(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Трипторелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Трипторелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 мг внутрь	Д1– Д28				
Sol. Triptorelini 3,75 мг подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин); изофермента CYP2A6 (метоксален) с летрозолом может привести к увеличению экспозиции летрозолола.
- Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 (фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозолола.
- Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозолола и лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, выведение которых зависит преимущественно от изофермента CYP2C19 (например, фенитоин, клопидогрель).
- Не рекомендуется назначать трипторелин одновременно с препаратами, повышающими концентрацию пролактина в плазме крови, так как данные препараты уменьшают число рецепторов ГнРГ в гипофизе.

Процедурный лист
Летрозол + гозерелин
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 мг внутрь	Д1– Д28				
Sol. Goserelini 3,6 мг подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин); изофермента CYP2A6 (метоксален) с летрозолом может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 (фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозола и лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, выведение которых преимущественно от изофермента CYP2C19 (например, фенитоин, клопидогрель).
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.

Процедурный лист Летрозол + бусерелин (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Бусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутрь ежедневно
Бусерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 мг внутрь	Д1– Д28				
Sol. Buserelini 3,75 мг подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Одновременное применение летрозола и кетоконазола, итраконазола, вориконазола, ритонавира, кларитромицина и телитромицина, метоксалена может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола и фенитоина, рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала, зверобоя продырявленного может привести к снижению экспозиции летрозола.
- При одновременном применении бусерелин может снижать эффективность гипогликемических средств.
- Одновременное применение бусерелина с другими препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

Процедурный лист
Летрозол + трастузумаб + гозерелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день; Гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 мг внутрь	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Goserelini 3,6 мг подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин); изофермента CYP2A6 (метоксален) с летрозолом может привести к увеличению экспозиции летрозолола.

- Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 (фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозола и лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, выведение которых зависит преимущественно от изофермента CYP2C19 (например, фенитоин, клопидогрель).
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день — 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости — 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.

Процедурный лист
Летрозол + трастузумаб + бусерелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день; Бусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Бусерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Buserelini 3,75 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Летрозол с осторожностью следует применять у пациенток с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 10 мл/мин), с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью).
- Одновременное применение летрозола и кетоконазола, итраконазола, вориконазола, ритонавира, кларитромицина и телитромицина, метоксалена) может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола и фенитоина, рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала, зверобоя продырявленного может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день — 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости — 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- При одновременном применении бусерелина может снижать эффективность гипогликемических средств.
- Одновременное применение бусерелина с другими препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

Процедурный лист
Летрозол + трастузумаб + лейпрорелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день; Лейпрорелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Лейпрорелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин); изофермента CYP2A6 (метоксален) с летрозолом может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 (фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозола и лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, выведение которых зависит преимущественно от изофермента CYP2C19 (например, фенитоин, клопидогрель).
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день — 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости — 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Место введения лейпрорелина необходимо менять каждый месяц (ягодицы, бедро).
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист Анастрозол + бусерелин sh0447

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Анастрозол 1 мг внутрь ежедневно; Бусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутрь ежедневно
Бусерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Anastrozoli 1 mg внутрь	Д1– Д28				
Sol. Buserelini 3,75 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать препарат в одно и то же время вне зависимости от приема пищи, запивать водой.
- Принимать таблетки анастрозола целыми, не разламывать, не жевать.
- При одновременном применении бусерелин может снижать эффективность гипогликемических средств.
- Одновременное применение бусерелина с другими препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

Процедурный лист

Анастрозол + лейпрорелин sh0449

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Анастрозол 1 мг внутрь ежедневно; Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутрь ежедневно
Лейпрорелин			внутримышечно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Anastrozoli 1 mg внутрь	Д1– Д28				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg в/м	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать препарат в одно и то же время вне зависимости от приема пищи, запивая водой.
- Принимать таблетки анастрозола целыми, не разламывать, не жевать.
- Место введения лейпрорелина необходимо менять каждый месяц (ягодицы, бедро).
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист Анастрозол + гозерелин sh0448

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Анастрозол 1 мг внутрь ежедневно; Гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутрь ежедневно
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Anastrozoli 1 мг внутрь	Д1– Д28				
Sol. Goserelini 3,6 мг подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать препарат в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.
- Запивать водой.
- Принимать таблетки целиком, не разламывать, не жевать.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.

Процедурный лист

Эксеместан + бусерелин

(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно; Бусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Бусерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 мг внутрь	Д1– Д28				
Sol. Buserelini 3,75 мг подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенobarбитал, могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.
- При одновременном применении бусерелин может снижать эффективность гипогликемических средств.
- Одновременное применение бусерелина с другими препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

Процедурный лист Эксеместан + гозерелин (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно; Гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 мг внутрь	Д1– Д28				
Sol. Goserelini 3,6 мг подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенобарбитал могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.

Процедурный лист Анастрозол + абемациклиб + гозерелин sh1020

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Анастрозол 1 мг внутрь ежедневно + Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно + Гозерелин 3,6 мг подкожно 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутри ежедневно
Абемациклиб			внутри ежедневно
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Таб. Anastrozoli 1 мг внутри	Д1– Д28				
Таб. Abemaciclibi 150 мг 2 раза в сутки	Д1– Д28				
Sol. Goserelini 3,6 мг подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать анастрозол в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.
- Принимать таблетки анастрозола целыми, не разламывать, не жевать, запивая водой.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов СУР3А включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.

Процедурный лист

Анастрозол + абемациклиб + бусерелин sh1022

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Анастрозол 1 мг внутрь ежедневно + Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно + Бусерелин 3,75 мг в/м 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутри ежедневно
Абемациклиб			внутри ежедневно
Бусерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Anastrozoli 1 мг внутри	Д1– Д28				
Tab. Abemaciclibi 150 мг 2 раза в сутки	Д1– Д28				
Sol. Buserelini 3,75 мг подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать анастрозол в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.
- Принимать таблетки анастрозола целыми, не разламывать, не жевать, запивая водой.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов СУР3А включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- При одновременном применении бусерелин может снижать эффективность гипогликемических средств.
- Одновременное применение бусерелина с другими препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

Процедурный лист

Анастрозол + абемациклиб + лейпрорелин sh1021

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Анастрозол 1 мг внутрь ежедневно + Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно + Лейпрорелин 3,75 в/м 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутри ежедневно
Абемациклиб			внутри ежедневно
Лейпрорелин			внутримышечно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Anastrozoli 1 мг внутри	Д1– Д28				
Tab. Abemaciclibi 150 мг 2 раза в сутки	Д1– Д28				
Sol. Leuprorelini 3,75 мг в/м	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать анастрозол в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.
- Принимать таблетки анастрозола целыми, не разламывать, не жевать, запивая водой.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Место введения лейпрорелина необходимо менять каждый месяц (ягодицы, бедро).
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист

Анастрозол + абемациклиб + трипторелин sh1023

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Анастрозол 1 мг внутрь ежедневно + Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно + Трипторелин 3,75 в/м 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутри ежедневно
Абемациклиб			внутри ежедневно
Трипторелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Anastrozoli 1 мг внутри	Д1– Д28				
Tab. Abemaciclibi 150 мг внутри 2 раза в сутки	Д1– Д28				
Sol. Triptorelini 3,75 мг подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать анастрозол в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.
- Принимать таблетки анастрозола целыми, не разламывать, не жевать, запивая водой.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Не рекомендуется назначать трипторелин одновременно с препаратами, повышающими концентрацию пролактина в плазме крови, так как данные препараты уменьшают число рецепторов ГнРГ в гипофизе.

Процедурный лист
Летрозол + палбоциклиб + гозерелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно + Палбоциклиб 125 мг/сут 1–21-й дни + Гозерелин 3,6 мг подкожно 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Палбоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Tab. Palbociclibi 125 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. Goserelini 3,6 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Одновременное применение летрозола и мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; для изофермента CYP2A6 – метоксален) может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола и индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозола в сыворотке крови в среднем на 38%.
- Следует избегать одновременного приема палбоциклиба и сильных ингибиторов изофермента CYP3A (ампренавир, атазанавир, боцепревир, кларитромицин, кониваптан, делавирдин, дилтиазем, эритромицин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, мибефрадил, миконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, вориконазол) и употребления грейпфрута или грейпфрутового сока.
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота с периодической сменой места введения.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».

Процедурный лист
Летрозол + палбоциклиб + лейпрорелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно + Палбоциклиб 125 мг/сут 1-21-й дни + Гозерелин 3,6 мг подкожно 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Палбоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Лейпрорелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Tab. Palbociclibi 125 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg в/м	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Одновременное применение летрозола и мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; для изофермента CYP2A6 – метоксален) может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола и индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозола в сыворотке крови в среднем на 38%.
- Следует избегать одновременного приема палбоциклиба и сильных ингибиторов изофермента CYP3A (ампренавир, атазанавир, боцепревир, кларитромицин, кониваптан, делавирдин, дилтиазем, эритромицин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, мибефрадил, миконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, вориконазол и употребления грейпфрута или грейпфрутового сока).
- Место введения лейпрорелина необходимо менять каждый месяц (ягодицы, бедро).
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист
Летрозол + палбоциклиб + бусерелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно + Палбоциклиб 125 мг/сут 1–21-й дни + Бусерелин 3,75 мг в/м 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Палбоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Бусерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Tab. Palbociclibi 125 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. Buserelini 3,75 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Одновременное применение летрозола и мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; для изофермента CYP2A6 – метоксален) может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола и индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозола в сыворотке крови в среднем на 38 %.
- Следует избегать одновременного приема палбоциклиба и сильных ингибиторов изофермента CYP3A (ампренавир, атазанавир, боцепревир, кларитромицин, кониваптан, делавирдин, дилтиазем, эритромицин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, мибефрадил, миконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, вориконазол) и употребления грейпфрута или грейпфрутового сока.
- Одновременное применение бусерелина с другими препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

Процедурный лист
Летрозол + абемациклиб + бусерелин
(есть в рекомендациях АОР 2020 г, нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно; Бусерелин 3,75 мг в/м 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Абемациклиб			внутри ежедневно
Бусерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Tab. Abemaciclibi 150 mg внутрь 2 раза в сутки	Д1– Д28				
Sol. Buserelini 3,75 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Одновременное применение летрозола и мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; для изофермента CYP2A6 – метоксален) может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола и индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозола в сыворотке крови в среднем на 38%.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- При одновременном применении бусерелина может снижать эффективность гипогликемических средств.
- Одновременное применение бусерелина с другими препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

Процедурный лист
Летрозол + абемациклиб + гозерелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно; Гозерелин 3,6 мг подкожно 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Абемациклиб			внутри ежедневно
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Tab. Abemaciclibi 150 mg внутрь 2 раза в сутки	Д1– Д28				
Sol. Goserelini 3,6 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Одновременное применение летрозола и мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; для изофермента CYP2A6 – метоксален) может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола и индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозола в сыворотке крови в среднем на 38 %.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.

Процедурный лист
Летрозол + абемациклиб + лейпрорелин
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно; Лейпрорелин 3,75 в/м 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Абемациклиб			внутри ежедневно
Лейпрорелин			внутримышечно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Tab. Abemaciclibi 150 mg внутрь 2 раза в сутки	Д1– Д28				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg в/м	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Одновременное применение летрозола и мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; для изофермента CYP2A6 – метоксален) может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола и индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозола в сыворотке крови в среднем на 38%.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Лейпрорелин вводят внутримышечно или подкожно, 1 раз в 28 дней. Место инъекции следует периодически менять.
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист
Летрозол + рибоциклиб + гозерелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно + Рибоциклиб 600 мг/сут 1-21-й дни + Гозерелин 3,6 мг подкожно 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Рибоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Tab. Ribociclibi 600 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. Goserelini 3,6 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Одновременное применение летроззола и мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; для изофермента CYP2A6 – метоксален) может привести к увеличению экспозиции летроззола.
- Одновременное применение летроззола и индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летроззола.
- Одновременное применение летроззола (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летроззола в сыворотке крови в среднем на 38%.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба с антиаритмическими препаратами: амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; другими лекарственными препаратами, удлиняющих интервал QT: хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый.
- Не рекомендуется применять в сочетании с тамоксифеном.
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмическими IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейрорептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».

Процедурный лист
Летрозол + рибоциклиб + бусерелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно + Рибоциклиб 600 мг/сут 1–21-й дни + Бусерелин 3,75 мг в/м 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Рибоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Бусерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Tab. Ribociclibi 600 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. Buserelini 3,75 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Одновременное применение летрозола и мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; для изофермента CYP2A6 – метоксален) может привести к увеличению экспозиции летрозола
- Одновременное применение летрозола и индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозола в сыворотке крови в среднем на 38%.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба с антиаритмическими препаратами: амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT: хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый.
- Не рекомендуется применять в сочетании с тамоксифеном.
- При одновременном применении бусерелин может снижать эффективность гипогликемических средств.

Процедурный лист
Летрозол + рибоциклиб + лейпрорелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно + Рибоциклиб 600 мг/сут 1–21-й дни + Лейпрорелин 3,75 в/м 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Рибоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Лейпрорелин			внутримышечно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Tab. Ribociclibi 600 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg в/м	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Одновременное применение летрозола и мощных ингибиторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; для изофермента CYP2A6 – метоксален) может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола и индукторов данных изоферментов (для изофермента CYP3A4 таковыми являются, например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола (в дозе 2,5 мг) и тамоксифена в дозе 20 мг/сут приводит к снижению концентрации летрозола в сыворотке крови в среднем на 38 %.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба с антиаритмическими препаратами: амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT: хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый.
- Не рекомендуется применять в сочетании с тамоксифеном.
- Лейпрорелин вводят внутримышечно или подкожно, 1 раз в 28 дней. Место инъекции следует периодически менять.
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист

Эксеместан + палбоциклиб + гозерелин

(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно + Палбоциклиб 125 мг/сут 1-21-й дни + Гозерелин 3,6 мг подкожно 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Палбоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 мг внутрь	Д1– Д28				
Tab. Palbociclibi 125 мг внутрь	Д1– Д21				
Sol. Goserelini 3,6 мг подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенобарбитал, могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.
- Следует избегать одновременного приема палбоциклиба и сильных ингибиторов изофермента CYP3A (ампренавир, атазанавир, боцепревир, кларитромицин, кониваптан, делавердин, дилтиазем, эритромицин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, мибефрадил, миконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол и употребления грейпфрута или грейпфрутового сока).
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейрорептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».

Процедурный лист

Эксеместан + палбоциклиб + бусерелин

(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно + Палбоциклиб 125 мг/сут 1-21-й дни + Бусерелин 3,75 мг в/м 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Палбоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Бусерелин			внутримышечно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 мг внутрь	Д1– Д28				
Tab. Palbociclibi 125 мг внутрь	Д1– Д21				
Sol. Buserelini 3,75 мг в/м	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенobarбитал, могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.
- Следует избегать одновременного приема палбоциклиба и сильных ингибиторов изофермента CYP3A (ампренавир, атазанавир, боцепревир, кларитромицин, кониваптан, делавердин, дилтиазем, эритромицин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, мибефрадил, миконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, вориконазол и употребления грейпфрута или грейпфрутового сока).
- Бусерелин может понижать действие гипогликемических препаратов при их одновременном применении.

Процедурный лист

Эксеместан + палбоциклиб + лейпрорелин (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно + Палбоциклиб 125 мг/сут 1-21-й дни + Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Палбоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Лейпрорелин			внутримышечно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 мг внутрь	Д1-Д28				
Tab. Palbociclibi 125 мг внутрь	Д1-Д21				
Sol. Leuprorelini 3,75 мг в/м	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенobarбитал, могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.
- Следует избегать одновременного приема палбоциклиба и сильных ингибиторов изофермента CYP3A (ампренавир, атазанавир, боцепревир, кларитромицин, кониваптан, делавирдин, дилтиазем, эритромицин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, мибефрадил, миконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, вориконазол и употребления грейпфрута или грейпфрутового сока).
- Лейпрорелин вводят внутримышечно или подкожно, 1 раз в 28 дней. Место инъекции следует периодически менять.
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист
Эксеместан + рибоциклиб + гозерелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно + Рибоциклиб 600 мг/сут 1-21-й дни + Гозерелин 3,6 мг 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Рибоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 mg внутрь	Д1– Д28				
Tab. Ribociclibi 600 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. Goserelini 3,6 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенобарбитал, могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба и сильных ингибиторов изоферментов СYP3A включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба с антиаритмическими препаратами: амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT: хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый.
- Не рекомендуется применять в сочетании с тамоксифеном.
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота с периодической сменой места введения.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».

Процедурный лист
Эксеместан + рибоциклиб + бусерелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно + Рибоциклиб 600 мг/сут 1-21-й дни + Бусерелин 3,75 мг в/м 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Рибоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Бусерелин			внутримышечно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 мг внутрь	Д1– Д28				
Tab. Ribociclibi 600 мг внутрь	Д1– Д21				
Sol. Buserelini 3,75 мг в/м	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенобарбитал, могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба и сильных ингибиторов изоферментов СУРЗА включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба с антиаритмическими препаратами: амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT: хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый.
- Не рекомендуется применять в сочетании с тамоксифеном.
- Бусерелин может понижать действие гипогликемических препаратов при их одновременном применении.

Процедурный лист
Эксеместан + рибоциклиб + лейпрорелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно + Рибоциклиб 600 мг/сут 1–21-й дни + Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Рибоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Лейпрорелин			внутримышечно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 mg внутрь	Д1– Д28				
Tab. Ribociclibi 600 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg в/м	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенобарбитал, могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба и сильных ингибиторов изоферментов СУРЗА включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба с антиаритмическими препаратами: амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT: хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый.
- Не рекомендуется применять в сочетании с тамоксифеном.
- Лейпрорелин вводят внутримышечно или подкожно, 1 раз в 28 дней. Место инъекции следует периодически менять.
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист

Эксеместан + абемациклиб + гозерелин

(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно + Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно + Гозерелин 3,6 мг 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутрь ежедневно
Абемациклиб			внутрь ежедневно
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 мг внутрь	Д1– Д28				
Tab. Abemaciclibi 150 мг внутрь 2 раза в сутки	Д1– Д28				
Sol. Goserelini 3,6 мг подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенобарбитал, могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов СУР3А включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телупрепир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота с периодической сменой места введения.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейрорептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».

Процедурный лист

Эксеместан + абемациклиб + бусерелин

(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно + Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно + Бусерелин 3,75 мг в/м 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Абемациклиб			внутри ежедневно
Бусерелин			внутримышечно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 мг внутрь	Д1– Д28				
Tab. Abemaciclibi 150 мг внутрь 2 раза в сутки	Д1– Д28				
Sol. Buserelini 3,75 мг в/м	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенобарбитал, могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов СУР3А включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Бусерелин может понижать действие гипогликемических препаратов, при их одновременном применении.

Процедурный лист

Эксеместан + абемациклиб + лейпрорелин (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно + Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно + Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Абемациклиб			внутри ежедневно
Лейпрорелин			внутримышечно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 мг внутрь	Д1– Д28				
Tab. Abemaciclibi 150 мг внутрь 2 раза в сутки	Д1– Д28				
Sol. Leuprorelini 3,75 мг в/м	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенобарбитал, могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов СУР3А включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Лейпрорелин вводят внутримышечно или подкожно 1 раз в 28 дней. Место инъекции следует периодически менять.
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист Палбоциклиб + фулвестрант sh0155

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Палбоциклиб 125 мг в 1–21-й дни + фулвестрант 500 мг 1 раз в 28 дней (500 мг 2 раза в первый месяц терапии). Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Палбоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Фулвестрант			внутримышечно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Сaps. Palbociclibi 125 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. Fulvestranti mg 2 раза в сутки в/м	Д1– Д28				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать палбоциклиб внутрь 1 раз/сут ежедневно на протяжении 21 дня с последующим перерывом в течение 7 дней.
- Принимать палбоциклиб внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день.
- Принимать капсулы целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием).
- Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами изофермента СУРЗА, включая, помимо прочего, карбамазепин, энзалутамид, фелбамат, невирапин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин, рифапентин и препараты зверобоя продырявленного.
- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 минут) инъекции.
- Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области (по 500 мг 2 раза в сутки в первый месяц, затем по 250 мг 2 раза в сутки).

Процедурный лист Палбоциклиб + фулвестрант + бусерелин sh0156

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Палбоциклиб 125 мг в 1–21-й дни + фулвестрант 500 мг 1 раз в 28 дней (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + бусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Палбоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Фулвестрант			внутримышечно в 1-й день
Бусерелин			внутримышечно или подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Caps. Palbociclibi 125 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. Fulvestranti по mg 2 раза в сутки в/м	Д1				
Sol. Buserelini 3,75 mg в/м или подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Принимать палбоциклиб внутрь 1 раз в сутки ежедневно на протяжении 21 дня с последующим перерывом в течение 7 дней.
- Принимать палбоциклиб внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день.
- Принимать капсулы целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием).
- Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами изофермента СУРЗА, включая, помимо прочих, карбамазепин, энзалутамид, фелбамат, невирапин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин, рифапентин и препараты зверобоя продырявленного.
- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 минут) инъекции.
- Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области (по 500 мг 2 раза в сутки в первый месяц, затем по 250 мг 2 раза в сутки).
- При одновременном применении бусерелин может снижать эффективность гипогликемических средств.
- Одновременное применение бусерелина с другими препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

Процедурный лист

Палбоциклиб + фулвестрант + гозерелин sh0157

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Палбоциклиб 125 мг в 1–21-й дни + фулвестрант 500 мг 1-й день (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + гозерелин 3,6 мг 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Палбоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Фулвестрант			внутри мышечно в 1-й день
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Caps. Palbociclibi 125 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. Fulvestranti по mg 2 раза в сутки в/м	Д1				
Sol. Goserelini 3,6 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Принимать палбоциклиб внутрь 1 раз в сутки ежедневно на протяжении 21 дня с последующим перерывом в течение 7 дней.
- Принимать палбоциклиб внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день.
- Принимать капсулы целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием).
- Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами изофермента СУРЗА, включая, помимо прочих, карбамазепин, энзалутамид, фелбамат, невирапин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин, рифапентин и препараты зверобоя продырявленного.
- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 мин) инъекции.
- Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области (по 500 мг 2 раза в сутки в первый месяц, затем по 250 мг 2 раза в сутки).
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота с периодической сменой места введения.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».

Процедурный лист Палбоциклиб + фулвестрант + лейпрорелин sh0158

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Палбоциклиб 125 мг в 1–21-й дни + фулвестрант 500 мг 1-й день (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + лейпрорелин 3,75 мг 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Палбоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Фулвестрант			внутримышечно в 1-й день
Лейпрорелин			внутримышечно или подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Caps. Palbociclibi 125 mg внутри	Д1– Д21				
Sol. Fulvestranti по mg 2 раза в сутки в/м	Д1				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg в/м или подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Принимать 1 раз в сутки ежедневно на протяжении 21 дня с последующим перерывом в течение 7 дней.
- Принимать палбоциклиб внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день.
- Принимать капсулы целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием).
- Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами изофермента СУРЗА, включая, помимо прочих, карбамазепин, энзалутамид, фелбамат, невирапин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин, рифапентин и препараты зверобоя продырявленного.
- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 минут) инъекции.
- Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области (по 500 мг 2 раза в сутки в первый месяц, затем по 250 мг 2 раза в сутки).
- Место введения лейпрорелина необходимо менять каждый месяц (ягодицы, бедро).
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист

Фулвестрант + рибоциклиб sh0986

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фулвестрант 500 мг 1 раз в 28 дней (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + Рибоциклиб 600 мг/сут 1–21-й дни. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фулвестрант			внутримышечно в 1-й день
Рибоциклиб			внутрь с 1 по 21 дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Fulvestranti 500 mg в/м	Д1				
Tab. Ribociclibi 600 mg внутрь	Д1– Д21				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 минут) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба с антиаритмическими препаратами: амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT: хлорохин, галофантрин, кларитромицин, цiproфлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый.
- Не рекомендуется применять в сочетании с тамоксифеном.

Процедурный лист

Фулвестрант + рибоциклиб + гозерелин sh1005

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фулвестрант 500 мг 1 раз в 28 дней (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + Рибоциклиб 600 мг/сут 1–21-й дни + Гозерелин 3,6 мг 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фулвестрант			внутримышечно в 1-й день
Рибоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Fulvestranti 500 mg в/м	Д1				
Tab. Ribociclibi 600 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. Goserelini 3,6 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 минут) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба и сильных ингибиторов изоферментов СYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба с антиаритмическими препаратами: амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT: хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый.
- Не рекомендуется применять в сочетании с тамоксифеном.
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинить интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».

Процедурный лист Фулвестрант + рибоциклиб + бусерелин sh1007

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фулвестрант 500 мг 1 раз в 28 дней (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + Рибоциклиб 600 мг/сут 1–21-й дни + Бусерелин 3,75 мг 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фулвестрант			внутримышечно в 1-й день
Рибоциклиб			внутрь с 1 по 21 дни
Бусерелин			внутримышечно или подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Fulvestranti 500 mg в/м	Д1				
Tab. Ribociclibi 600 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. Buserelini 3,75 mg внутримышечно или подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 минут) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба и сильных ингибиторов изоферментов CYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба с антиаритмическими препаратами: амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT: хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый.
- Не рекомендуется применять в сочетании с тамоксифеном.
- При одновременном применении бусерелин может снижать эффективность гипогликемических средств.
- Одновременное применение бусерелина с другими препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

Процедурный лист

Фулвестрант + рибоциклиб + лейпрорелин sh1006

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фулвестрант 500 мг 1 раз в 28 дней (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + Рибоциклиб 600 мг/сут 1–21-й дни + Лейпрорелин 3,75 мг 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фулвестрант			внутримышечно в 1-й день
Рибоциклиб			внутри с 1 по 21 дни
Лейпрорелин			внутримышечно или подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Fulvestranti 500 mg в/м	Д1				
Tab. Ribociclibi 600 mg внутрь	Д1– Д21				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg в/м или подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 минут) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба и сильных ингибиторов изоферментов СYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Следует избегать одновременного применения рибоциклиба с антиаритмическими препаратами: амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол; другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT: хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон внутривенно вводимый.
- Не рекомендуется применять в сочетании с тамоксифеном.
- Место введения лейпрорелина необходимо менять каждый месяц (ягодицы, бедро).
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист

Фулвестрант + абемациклиб

(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фулвестрант 500 мг 1-й день (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фулвестрант			внутримышечно в 1-й день
Абемациклиб			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Fulvestranti 500 mg в/м	Д1				
Tab. Abemaciclibi 150 mg внутрь 2 раза в сутки	Д1–Д28				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 минут) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов СYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.

Процедурный лист
Фулвестрант + абемациклиб + бусерелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фулвестрант 500 мг 1 раз в 28 дней (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно + Бусерелин 3,75 мг 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фулвестрант			внутримышечно в 1-й день
Абемациклиб			внутрь ежедневно
Бусерелин			внутримышечно или подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Fulvestranti 500 mg в/м	Д1				
Tab. Abemaciclibi 150 mg внутрь 2 раза в сутки	Д1– Д28				
Sol. Buserelini 3,75 mg в/м или подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 минут) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов СYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- При одновременном применении бусерелина может снижаться эффективность гипогликемических средств.
- Одновременное применение бусерелина с другими препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

Процедурный лист
Фулвестрант + абемациклиб + гозерелин
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фулвестрант 500 мг 1 раз в 28 дней (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно + Гозерелин 3,6 мг 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фулвестрант			внутримышечно в 1-й день
Абемациклиб			внутри ежедневно
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Fulvestranti 500 mg в/м	Д1				
Tab. Abemaciclibi 150 mg внутрь 2 раза в сутки	Д1–Д28				
Sol. Goserelini 3,6 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов СYP3A, включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейрорептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.

Процедурный лист

Фулвестрант + абемациклиб + лейпрорелин

(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фулвестрант 500 мг 1 раз в 28 дней (500 мг 2 раза в первый месяц терапии) + Абемациклиб 300 мг/сут ежедневно + Лейпрорелин 3,75 мг 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фулвестрант			внутримышечно в 1-й день
Абемациклиб			внутрь ежедневно
Лейпрорелин			внутримышечно или подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Fulvestranti 500 mg в/м	Д1				
Tab. Abemaciclibi 150 mg внутрь 2 раза в сутки	Д1–Д28				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg в/м или подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 минут) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.
- Следует избегать одновременного применения абемациклиба и сильных ингибиторов изоферментов СУРЗА, включая (но не ограничиваясь) следующие ЛС: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол.
- Место введения лейпрорелина необходимо менять каждый месяц (ягодицы, бедро).
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист

Фулвестрант + алпелисиб

(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фулвестрант 500 мг 1 раз в 28 дней (500 мг 2 раза в первый месяц терапии); Алпелисиб 300 мг внутрь ежедневно. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фулвестрант			внутримышечно в 1-й день
Алпелисиб			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Fulvestranti 500 мг в/м	Д1				
Alpelisibi 300 мг внутрь	Д1– Д28				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Фулвестрант вводится внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 минут) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области.
- Алпелисиб принимать внутрь 1 раз в сутки во время еды в одно и то же время.
- При пропуске очередной дозы препарата алпелисиб ее следует принять сразу же после приема пищи в течение 9 часов после обычного приема препарата. При пропуске дозы более, чем на 9 часов необходимо пропустить дозу в этот день. Следующую назначенную дозу необходимо принять в обычное время.
- Применение алпелисиба одновременно с субстратами изофермента CYP2C9 (например, варфарин) может приводить к снижению его концентрации.

Процедурный лист Лапатиниб + трастузумаб + лейпрорелин sh0112

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Лапатиниб 1000 мг ежедневно + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 3 недели или 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) еженедельно. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Лапатиниб			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день или в 1-й, 8-й, 15-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Lapatinibi 1000 mg внутри ежедневно	Д1– Д21				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1 ИЛИ Д1, Д8, Д15				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Лапатиниб следует принимать за час до еды или через час после еды.
- Требуется осторожность при комбинации с ингибиторами и индукторами CYP3A4 (кетоназолом, итраконазолом или грейпфрутовым соком; рифампицином, карбамазепином или фенитоином).
- Вступает в конкурентное взаимодействие с препаратами для приема внутрь, имеющими узкое терапевтическое окно, которые являются субстратами CYP3A4, CYP2C8, P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы: с паклитакселом, с иринотеканом, с доцетакселом, что увеличивает частоту развития доцетаксел-индуцированной нейтропении.
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день — 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости — 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.

Процедурный лист

Анастрозол + лапатиниб + трастузумаб sh1047

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Анастрозол 1 мг внутрь ежедневно + Лапатиниб 1000 мг ежедневно + Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 3 недели. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутри ежедневно
Лапатиниб			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Anastrozoli 1 mg внутрь	Д1– Д21				
Tab. Lapatinibi 1000 mg внутрь ежедневно	Д1– Д21				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Принимать таблетки анаastroзола целыми, не разламывать, не жевать, запивая водой.
- Лапатиниб следует принимать за час до еды или через час после еды.
- Требуется осторожность при комбинации с ингибиторами и индукторами CYP3A4 (кетоназолом, итраконазолом или грейпфрутовым соком; рифампицином, карбамазепином или фенитоином).
- Вступает в конкурентное взаимодействие с препаратами для приема внутрь, имеющими узкое терапевтическое окно, которые являются субстратами CYP3A4, CYP2C8, P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы: с паклитакселом, с иринотеканом, с доцетакселом, что увеличивает частоту развития доцетаксел-индуцированной нейтропении.
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.

Процедурный лист
Летрозол + лапатиниб + трастузумаб
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно + Лапатиниб 1000 мг ежедневно + Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 3 недели или 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) еженедельно. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Лапатиниб			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день или в 1-й, 8-й, 15-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д21				
Tab. Lapatinibi 1000 mg внутри ежедневно	Д1– Д21				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1 ИЛИ Д1, Д8, Д15				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Летрозол применяют только у пациенток в постменопаузе.
- Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин); изофермента CYP2A6 (метоксален) с летрозолом может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Лапатиниб следует принимать за час до еды или через час после еды.
- Требуется осторожность при комбинации с ингибиторами и индукторами CYP3A4 (кетоконазолом, итраконазолом или грейпфрутовым соком; рифампицином, карбамазепином или фенитоином).
- Вступает в конкурентное взаимодействие с препаратами для приема внутрь, имеющими узкое терапевтическое окно, которые являются субстратами CYP3A4, CYP2C8, P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы: с паклитакселом, с иринотеканом, с доцетакселом, что увеличивает частоту развития доцетаксел-индуцированной нейтропении.
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.

Процедурный лист
Эксеместан + лапатиниб + трастузумаб
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Эксеместан 25 мг ежедневно + Лапатиниб 1000 мг ежедневно + Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 3 недели или 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) еженедельно. Цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Эксеместан			внутри ежедневно
Лапатиниб			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день или в 1-й, 8-й, 15-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Exemestani 25 mg внутрь	Д1– Д21				
Tab. Lapatinibi 1000 mg внутри ежедневно	Д1– Д21				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1 ИЛИ Д1, Д8, Д15				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Эксеместан принимать внутрь, предпочтительно после приема пищи.
- ЛС, содержащие зверобой продырявленный, кетоконазол, фенитоин, фенобарбитал, могут существенно снижать концентрацию эксеместана в крови.
- Лапатиниб следует принимать за час до еды или через час после еды.
- Требуется осторожность при комбинации с ингибиторами и индукторами CYP3A4 (кетоконазолом, итраконазолом или грейпфрутовым соком; рифампицином, карбамазепином или фенитоином).
- Вступает в конкурентное взаимодействие с препаратами для приема внутрь, имеющими узкое терапевтическое окно, которые являются субстратами CYP3A4, CYP2C8, P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы: с паклитакселом, с иринотеканом, с доцетакселом, что увеличивает частоту развития доцетаксел-индуцированной нейтропении.
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.

Процедурный лист

Анастрозол + трастузумаб + гозерелин sh0295

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Анастрозол 1 мг ежедневно + Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день + Гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Anastrozoli 1 mg внутри	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Goserelini 3,6 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Анастрозол следует применять 1 раз в день примерно в одно и то же время суток.
- Таблетки принимать целиком, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи.
- Анастрозол не следует применять одновременно с эстрогенами.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Трастузумаб нельзя разводить в 5% растворе глюкозы (вызывает агрегацию белка) и смешивать или разводить с другими лекарственными препаратами.
- 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).
- Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».

Процедурный лист

Анастрозол + трастузумаб + лейпрорелин sh0296

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Анастрозол 1 мг ежедневно + Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день + Лейпрорелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Лейпрорелин			внутримышечно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Anastrozoli 1 mg внутри	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg в/м	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Анастрозол следует применять 1 раз в день примерно в одно и то же время суток.
- Таблетки принимать целиком, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи.
- Анастрозол не следует применять одновременно с эстрогенами.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Трастузумаб нельзя разводить в 5% растворе глюкозы (вызывает агрегацию белка) и смешивать или разводить с другими лекарственными препаратами.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Лейпрорелин вводят внутримышечно или подкожно 1 раз в 28 дней. Место инъекции следует периодически менять.
- Поскольку антиандрогенная терапия может удлинять интервал QT, следует тщательно оценить возможность одновременного применения препарата лейпрорелин с лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT или могут вызвать двунаправленную тахикардию, такими как антиаритмические лекарственные средства класса IA (хинидин, дизопирамид) или класса III (амиодарон, соталол, дофетилида, ибулитид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и другие.

Процедурный лист

Анастрозол + трастузумаб + бусерелин sh0294

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Анастрозол 1 мг ежедневно + Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день + Бусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Анастрозол			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Бусерелин			внутримышечно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Таб. Anastrozoli 1 мг внутри	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Trastuzumabi мг в/в капельно минут	Д1				
Sol. Buserelini 3,75 мг в/м	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Анастрозол следует применять 1 раз в день примерно в одно и то же время суток.
- Таблетки принимать целиком, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи.
- Анастрозол не следует применять одновременно с эстрогенами.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- Трастузумаб нельзя разводить в 5% растворе глюкозы (вызывает агрегацию белка) и смешивать или разводить с другими лекарственными препаратами.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Бусерелин может понижать действие гипогликемических препаратов при их одновременном применении.

Процедурный лист
Летрозол + трастузумаб + бусерелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день; Бусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Бусерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Buserelini 3,75 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Одновременное применение летрозола и кетоконазола, итраконазола, вориконазола, ритонавира, кларитромицина и телитромицина, метоксалена может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение летрозола и фенитоина, рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала, зверобоя продырявленного может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- При одновременном применении бусерелина может снижать эффективность гипогликемических средств
- Одновременное применение бусерелина с другими препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

Процедурный лист
Летрозол + трастузумаб + лейпрорелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день; Лейпрорелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Лейпрорелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Летрозол применяют только у пациенток в постменопаузе.
- Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин); изофермента CYP2A6 (метоксален) с летрозолом может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 (фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении летрозола и лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, выведение которых зависит преимущественно от изофермента CYP2C19 (например, фенитоин, клопидогрель).
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Лейпрорелин вводят внутримышечно или подкожно 1 раз в 28 дней. Место инъекции следует периодически менять.
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист
Летрозол + трастузумаб + гозерелин
 (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Летрозол 2,5 мг ежедневно; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день; Гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Летрозол			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Letrozoli 2,5 mg внутрь	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Goserelini 3,6 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Летрозол применяют только у пациенток в постменопаузе.
- Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин); изофермента CYP2A6 (метоксален) с летрозолом может привести к увеличению экспозиции летрозола.
- Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 (фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) может привести к снижению экспозиции летрозола.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.

Процедурный лист Тамоксифен + трастузумаб + бусерелин sh0373

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Тамоксифен 20 мг ежедневно; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день; Бусерелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Тамоксифен			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Бусерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Tamoxifeni 20 mg внутрь	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Buserelini 3,75 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Принимать таблетки не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, в один прием утром или, разделяя необходимую дозу на два приема, утром и вечером.
- Интервал между приемом тамоксифена и антацидами (омепразол, рабепразол и т. п.), блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин, ранитидин) должен составлять 1–2 часа.
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- При одновременном применении бусерелина может снижать эффективность гипогликемических средств.
- Одновременное применение бусерелина с другими препаратами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

Процедурный лист Тамоксифен + трастузумаб + гозерелин sh0374

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Тамоксифен 20 мг ежедневно; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день; Гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Тамоксифен			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Гозерелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Tamoxifeni 20 mg внутрь	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Goserelini 3,6 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Принимать таблетки, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, в один прием утром или, разделяя необходимую дозу на два приема, утром и вечером.
- Интервал между приемом тамоксифена и антацидами (омепразол, рабепразол и т. п.), блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин, ранитидин) должен составлять 1–2 часа.
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении гозерелина с антиаритмиками IA класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и др.), III класса (амиодарон, соталол), нейролептиками, моксифлоксацином, хинидином, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт».
- Гозерелин вводят подкожно, в область живота, с периодической сменой места введения.

Процедурный лист Тамоксифен + трастузумаб + лейпрорелин sh0375

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Тамоксифен 20 мг ежедневно; Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день; Лейпрорелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Тамоксифен			внутри ежедневно
Трастузумаб			в/в капельно в 1-й день
Лейпрорелин			подкожно в 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Tab. Tamoxifeni 20 mg внутрь	Д1– Д28				
Sol. NaCl 0,9% – 250 ml Trastuzumabi mg в/в капельно минут	Д1				
Sol. Leuprorelini 3,75 mg подкожно	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Принимать таблетки, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, в один прием утром или, разделяя необходимую дозу на два приема, утром и вечером.
- Интервал между приемом тамоксифена и антацидами (омепразол, рабепразол и т. п.), блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин, ранитидин) должен составлять 1–2 часа.
- Трастузумаб нельзя смешивать с другими ЛС.
- Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.
- Длительность введения трастузумаба в 1-й день – 90 минут; второе и последующие введения при хорошей переносимости – 30 минут.
- Трастузумаб запрещено встряхивать, замораживать.
- 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). Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба 8 мг/кг и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.
- Место введения лейпрорелина необходимо менять каждый месяц (ягодицы, бедро).
- У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином, повышается риск развития остеопороза.

Процедурный лист
Золедроновая кислота
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Золедроновая кислота 4 мг в/в, каждые 4 недели		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Золедроновая кислота			внутривенно капельно 15 минут
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% — 100 ml Acidi Zoledronici 0,04 g в/в капельно 15 минут	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Перед инфузией следует исключить наличие дегидратации у пациента. Для обеспечения адекватной гидратации рекомендуется введение физиологического раствора до, во время или после инфузии золедроновой кислоты. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.
- Концентрат золедроновой кислоты нельзя смешивать с растворами для инфузий, которые содержат кальций или другие двухвалентные катионы, такие как лактатный раствор Рингера, и необходимо вводить в виде однократной инфузии с использованием отдельной инфузионной системы.

Процедурный лист

Клодроновая кислота, раствор

(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Клодроновая кислота 3-5 мг/кг в/в капельно в 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Клодроновая кислота			внутривенно капельно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Acidi Clodronici 300 mg в/в капельно 120 минут	Д1 Д2 Д3 Д4 Д5				
ИЛИ Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Acidi Clodronici 1500 mg в/в капельно 240 минут (4 часа)	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Для приготовления раствора для инфузии необходимую дозу растворяют в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы.
- Для получения дозировки 300 мг: содержимое одной ампулы объемом 5 мл разбавляется до 500 мл физиологическим раствором (хлорид натрия 9 мг/мл) или 5% раствором глюкозы (50 мг/мл).
- Для получения дозировки 1500 мг: содержимое пяти ампул объемом 5 мл (итого 25 мл) разбавляется до 500 мл физиологическим раствором (хлорид натрия 9 мг/мл) или 5% раствором глюкозы (50 мг/мл).
- По 300 мг внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов ежедневно (не более 7 дней подряд) до достижения нормальной концентрации кальция в сыворотке крови (обычно происходит в течение 5 дней).
- Или по 1500 мг однократно внутривенно капельно в течение 4-х часов.

Процедурный лист
Клодроновая кислота, капсулы
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Клодроновая кислота 1600 мг ежедневно. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв. м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Клодроновая кислота			внутри ежедневно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Сарс. Acidi Clodronici 1600 мг внутрь, один раз в сутки	Д1– Д28				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Капсулы следует глотать, не разжевывая.
- Суточную дозу 1600 мг рекомендуется принимать однократно утром натощак, запивая стаканом воды. После приема препарата больной должен в течение часа воздержаться от приема пищи, питья (за исключением обыкновенной воды) и приема других лекарственных средств.
- При назначении суточной дозы более 1600 мг ее следует принимать в два приема.
- Первую часть дозы нужно принять, как рекомендовано выше. Оставшуюся часть дозы следует принять в промежутке между приемами пищи, через два часа после или за 1 час до еды, питья (кроме обыкновенной воды) и приема других лекарственных средств.
- Клодроновую кислоту нельзя принимать с молоком, пищей, а также с препаратами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, поскольку все они нарушают всасывание клодроновой кислоты.

Процедурный лист Деносумаб (есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф. И. О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Деносумаб 120 мг подкожно в 1-й день. Цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Деносумаб			подкожно 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Denosumabi 120 mg Подкожно 1 раз в 28 дней	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СПИСОК ПРЕПАРАТОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ФЛЕБИТЫ (РН, ОСМОЛЯРНСТЬ)

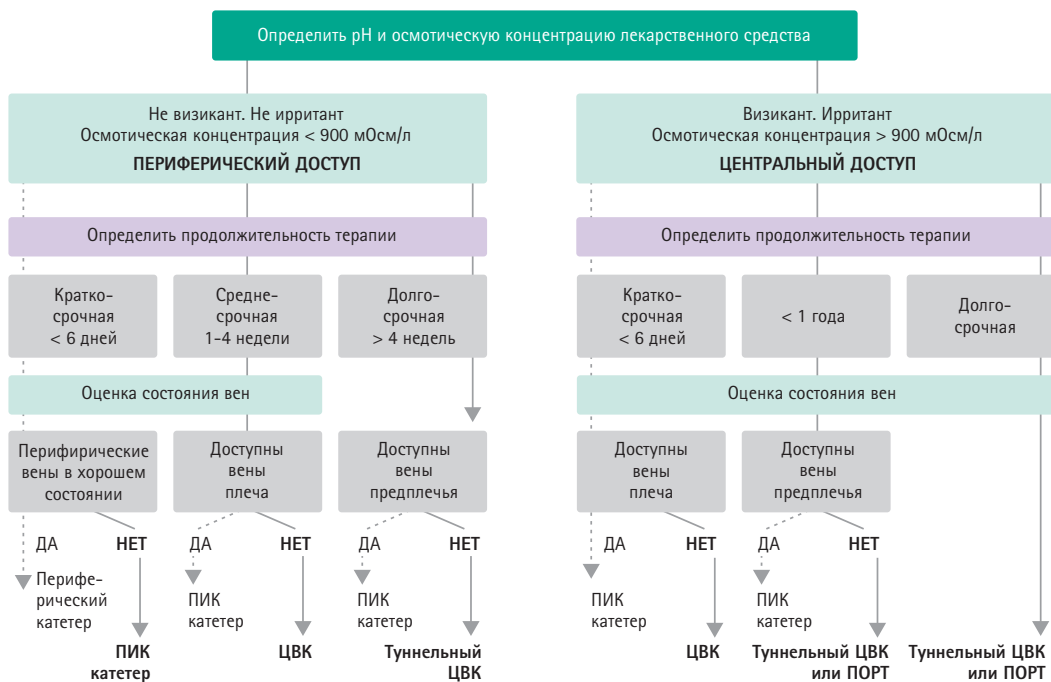
Лекарственный препарат, МНН	Растворитель	рН	мОсмоль/л
Ацикловир	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	10,5–11,6	316
Амикацин	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	3,5–5,5	349
Аминофиллин	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	8,6–9	327
Амиодарон	5% раствор декстрозы 2 мг/мл	4,1	
Амфотерицин В	5% раствор декстрозы 0,1 мг/мл	5,7	256
Амфотерицин В Abelcet	5% раствор декстрозы 1–2 мг/мл	5,5–6	~280
Амфотерицин В AmBisome	5% раствор декстрозы 1–2 мг/мл	5–6	~280
Амфотерицин В Amphotec	5% раствор декстрозы 0,2–0,8 мг/мл	5–6	~280
Ампициллин-Сульбактам	0,9% раствор NaCl 100 мл	9 (8–10)	~400
Ампициллин 1 & 2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	9 (8–10)	328–372
Амрион	0,9% раствор NaCl 2,5 мг/мл	3,2–4	~300
Азитромицин 500 мг	0,9% раствор NaCl 2 мг/мл	6,4–6,8	~280
Азтреонам 1 г	стерильная вода 10 мл	6 (4,5–7,5)	
Азтреонам 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6 (4,5–7,5)	315–352
Азтреонам 1–2 г Frozen	декстроза 50 мл	5,0–5,6	270–330
Блеомицин	0,9% раствор NaCl 3 ед/мл	4,5–6	~300
Карбоплатин	5% раствор декстрозы 0,2–2 мг/мл	5–7	~250
Кармустин	5% раствор декстрозы 250–500 мл	5,6–6	
Каспофунгин	0,9% раствор NaCl 0,28–0,35 мг/мл	6,6	
Цефамандол 1 г	стерильная вода 10 мл	6–8,5	466
Цефамандол 1 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	7 (6–8,5)	314
Цефазолин 1–2 г	стерильная вода 10 мл	4,5–7	293
Цефазолин 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	4,5–7	317–351
Цефазолин 1 г замороженный	декстроза 50 мл	5,4–6,4	270–330
Цефазолин 500 мг замороженный	декстроза 50 мл	5,4–6,4	270–330
Цефепим 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	4–6	307
Цефметазол 2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	4,2–6,2	317
Цефоперазон 1 г	стерильная вода 10 мл	5 (4,5–6,5)	290
Цефоперазон 1 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	5 (4,5–6,5)	307
Цефоперазон 1г замороженный	декстроза 50 мл	5,3–5,8	276–324
Цефоперазон 2 г замороженный	декстроза 50 мл	5,3–5,8	276–324
Цефотаксим 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	5–7,5	344–351
Цефотаксим 1 г	стерильная вода 10 мл	5–7,5	357
Цефотаксим 1–2 г замороженный	декстроза 50 мл	6,2–6,8	270–330
Цефотетан 1 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	4,5–6,5	~380
Цефотетан 2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	4,5–6,5	~420
Цефотетан 1–2 г замороженный	декстроза 50 мл	5,0–6,4	270–330
Цефотетан 1 г	стерильная вода 10 мл	4,5–6,5	400
Цефокситин 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	4,2–8	319–355
Цефокситин 1 г	стерильная вода 10 мл	4,2–8	390
Цефокситин 1–2 г замороженный	декстроза 50 мл	5,9–6,6	270–330
Цефтазидим 1 г	стерильная вода 10 мл	5,5–8	240
Цефтазидим 1 г замороженный	декстроза 50 мл	5,4–6,0	270–330
Цефтазидим 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	5,5–8	330
Цефтазидим 2 г	стерильная вода 20 мл	5,5–8	240
Цефтазидим 2 г замороженный	декстроза 50 мл	5,4–6,0	270–330
Цефтизоксим 1 г	стерильная вода 10 мл	5,5–8	350
Цефтизоксим 1 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6–8	320
Цефтизоксим 1–2 г замороженный	декстроза 50 мл	6,7–8,0	270–330

Лекарственный препарат, МНН	Растворитель	pH	мОсмоль/л
Цефтриаксон 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6,6–6,7	350
Цефтриаксон 1 г	стерильная вода 10 мл	6,6–6,7	423
Цефтриаксон 1–2 г замороженный	декстроза 50 мл	6,2–6,9	270–330
Цефуроксим 0,75–1,5 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6–8,5	~300
Цефуроксим 1,5 г замороженный	декстроза 50 мл	5,2–5,8	270–330
Цефуроксим 1 г	стерильная вода 10 мл	6–8,5	357
Цефуроксим 750 мг замороженный	декстроза 50мл	5,2–5,8	270–330
Хлорамфеникол 1 г	стерильная вода 10 мл	6,4–7	344
Хлорамфеникол 1 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6,4–7	330
Цидофовир	0,9% раствор NaCl 100 мл	7,4	~300
Циметидин	0,9% раствор NaCl 50 мл	3,8–6	314
Ципрофлоксацин 200 мг	5% раствор декстрозы 100 мл	3,3–4,6	285
Ципрофлоксацин 400 мг	5% раствор декстрозы 200 мл	3,3–4,6	285
Цисплатин	0,9% раствор NaCl 0,05–2 мг/мл	3,5–6	~300
Кладрибин	0,9% раствор NaCl 500 мл	5,7–8	~300
Клиндамицин 600 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	6,3 (5,5–7)	294
Клиндамицин 900 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	6,3 (5,5–7)	294
Циклофосфамид	0,9% раствор NaCl 250 мл	6,9 (3–7,5)	~300
Цитарабин	0,9% раствор NaCl 100 мг/мл	5 (4–6)	~300
Дакарбазин	стерильная вода 10 мг/мл	3–4	109
Дакарбазин	0,9% раствор NaCl 250 мл	3–4	~300
Даклизумаб 5 мг/мл	0,9% раствор NaCl 50 мл	6,9	~300
Дактиномицин	стерильная вода 0,5 мг/мл	5,5–7	189
Дактиномицин	0,9% раствор NaCl или 5% раствор декстрозы 50 мл	5,5–7	~300
Даунорубин гидрохлорид	0,9% раствор NaCl 15 мл	4,5–6,5	~300
Даунорубин гидрохлорид	0,9% раствор NaCl 100 мл	4,5–6,5	~300
Дефероксамин	стерильная вода 250 мг/мл	4–6	
Дефероксамин	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	3,5–5,5	
Декстроза 10%	не требуется	4,0 (3–6,5)	505
Декстроза 5%	не требуется	4,0 (3–6,5)	252
Декстроза 5% натрия хлорид 0,45%	не требуется	4,0 (3–6,5)	406
Декстроза 5% натрия хлорид 0,45%+KCl 20 экв	не требуется	4,0 (3–6,5)	447
Декстроза 5% натрия хлорид 0,45%+KCl 40 экв	не требуется	4,0 (3–6,5)	487
Декстроза 5% натрия хлорид 0,9%	не требуется	4,0 (3–6,5)	560
Добутамин гидрохлорид	0,9% раствор NaCl 4 мг/мл	3,5 (2,5–5,5)	280
Доцетаксел	0,9% раствор NaCl 0,3–0,9 мг/мл		
Доласетрон	стерильная вода 20 мг/мл	3,2–3,8	285
Допамин гидрохлорид	5% раствор декстрозы	3,3(2,5–4,5)	277
Доксорубин	стерильная вода 2 мг/мл	2,5–4,5	280
Доксорубин	0,9% раствор NaCl 2 мг/мл	3,8–6,5	
Доксорубин гидрохлорид липосомальный	5% раствор декстрозы 250 мл	6,5	
Доксициклин 100 мг – 200 мг	0,9% раствор NaCl 1 мг/мл	1,8–3,3	310
Эналаприлат	5% раствор декстрозы 50 мл	6,5–7,5	
Эпирубин – Ellence	стерильная вода 2 мг/мл	3,0	
Эпирубин – Фарморубин	стерильная вода 2 мг/мл	4–5,5	
Эритромицин 500 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	7(6,5–7,7)	291
Эритромицин 1 г	0,9% раствор NaCl 250 мл	7(6,5–7,7)	290
Этопозид	0,9% раствор NaCl 0,2–0,4 мг/мл	3–4	
Этопозид фосфат	0,9% раствор NaCl 10 мг/мл	3–4	~290
Фамотидин	0,9% раствор NaCl 50 мл	5–5,6	290
Флоксуридин	0,9% раствор NaCl 10 мг/мл	4–5,5	355

Лекарственный препарат, МНН	Растворитель	pH	мОсмоль/л
Флуконазол 100 мг	0,9% раствор NaCl 50 мл	4–8	315
Флуконазол 200 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	4–8	315
Флударабин	0,9% раствор NaCl 100 мл	7,2–8,2	352
Фторурацил	стерильная вода 50 мг/мл	9,2	650
Фоскарнет	стерильная вода 24 мг/мл	7,4	271
Фосфенитоин	0,9% раствор NaCl 1,5–25 PE/мл	8,6–9	
Ганцикловир < 500 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	11,0	320
Гатифлоксацин	5% раствор декстрозы 10 мг/мл	3,5–5,5	
Гемцитабин	0,9% раствор NaCl 40 мг/мл	2,7–3,3	
Гемцитабин 100–250 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	3–5,5	280–290
Гранисетрон	стерильная вода 1 мг/мл	4,7–7,3	290
Гемин для инъекций	стерильная вода 7 мг/мл	8–9,5	~300
Гепарин натрия	0,9% раствор NaCl 1000 ед/мл	5–8	283–384
Гепарин натрия (Премикс D5)	25,000 ед. /250 мл	5,5 (5–6)	298
Гепарин натрия (Премикс 0,9% раствор NaCl)	25,000 ед. /250 мл	7 (6–8)	322
Гидрокортизон	стерильная вода 50 мг/мл	7–8	360
Гидроморфон	стерильная вода 10 мг/мл	4–5,5	~333
Идарубин	1 мг/мл	3,5	
Ифосфамид	0,9% раствор NaCl 0,6–20 мг/мл	6	
Имиглюцераза	0,9% раствор NaCl 20 ед/мл	6,1	
Имипенем / Циластатин	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	6,5–7,5	310
Инфликсимаб	0,9% раствор NaCl 0,4–4 мг/мл	7,2	~300
Иммуноглобулины внутривенные	от 3% до 12%	4–7,2	~300
Иринотекан	5% раствор декстрозы 0,12–1,1 мг/мл	3–3,8	
Железа декстран внутривенный	0,9% раствор NaCl 50 мг/мл	5,2–6,5	2000
Железа декстран внутривенный	0,9% раствор NaCl 0,1 мг/мл	5,2–6,5	
Итраконазол	0,9% раствор NaCl 3,3 мг/мл	4,8	
Лейковорин	стерильная вода 10 мг/мл	8,1	274
Левифлоксацин 250 мг	5% раствор декстрозы 50 мл	3,8–5,8	~250
Левифлоксацин 500 мг	5% раствор декстрозы 100 мл	3,8–5,8	~250
Линезолид	декстроза 2 мг/мл	4,8	290
Меперидин	стерильная вода 50 мг/мл	3,5–6	302
Меропенем	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	7,3–8,3	~300
Метициллин 1 г	стерильная вода 10 мл	7,6 (6–8,5)	510
Метициллин 2–3 г	100 мл 0,9% раствор NaCl	7,6 (6–8,5)	371–415
Метотрексат	стерильная вода 25 мг/мл	8,5	~300
Метилпреднизолон 500 мг	5% раствор декстрозы 100 мл	7–8	301
Метилпреднизолон 1 г	5% раствор декстрозы 250 мл	7–8	319
Метоклопрамид	стерильная вода 5 мг/мл	4,5–6,5	280
Метоклопрамид	0,9% раствор NaCl 1,25 мг/мл	4,4	285
Метронидазол	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	5–7	310
Милринон	5% раствор декстрозы 200 мкг/мл	3,2–4	
Миноциклин	0,9% раствор NaCl 0,1–0,2 мг/мл	2–2,8	~300
Митомицин	стерильная вода 0,5 мг/мл	6–8	9
Митоксантрон	0,9% раствор NaCl 0,2 мг/мл	3–4,5	~300
Морфина сульфат	0,9% раствор NaCl 10 мг/мл	4 (2,5–6,0)	295
Нафциллин 1–3 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6–8,5	361–398
Нафциллин 1–2 г замороженный	декстроза 50 мл	6,7–7,2	276–324
Никардипин	0,9% раствор NaCl 0,1 мг/мл	3,5	~300
Октреотид	стерильная вода 0,5 мг/мл	3,9–4,5	279
Офлоксацин	5% раствор декстрозы 4 мг/мл	3,8–5,8	252
Ондансетрон	5% раствор декстрозы 32 мг/50мл	3,3–4	270

Лекарственный препарат, МНН	Растворитель	pH	мОсмоль/л
Оксациллин 1 г	стерильная вода 10 мл	6–8,5	398
Оксациллин 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6–8,5	321–356
Оксациллин 1–2 г замороженный	декстроза 50 мл	6,8–7,2	270–324
Паклитаксел	5% раствор декстрозы 0,3–1,2 мг/мл	4,4–6,5	
Памидронат	0,9% раствор NaCl 0,09 мг/мл	6–7,4	~300
Пантопразол 40 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	9,0–10,0	295
Парентеральное питание	аминокислоты – декстроза – жировые эмульсии	5,5	> 600
Парентеральное питание	аминокислоты – декстроза	5,3–6,3	> 800
Пенициллин GK 1–3 МЕ замороженный	декстроза 50 мл	6,8–7,2	276–324
Пенициллин GK или Na	0,9% раствор NaCl 50 ед/мл	7 (6–8,5)	420
Пентамидин IVPB	5% раствор декстрозы < 3мг/мл	4–4,4	455
Фенитоин	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	12	312
Пиперациллин	Стерильная вода для инъекций 163 мг/мл	5,5–7,5	439
Пиперациллин	0,9% раствор NaCl 40 мг/мл	5,5–7,5	404
Пиперациллин/Тазобактам 2,25–4,5 г замороженный	Декстроза 50 мл	6,2–6,7	270–330
Пиперациллин/Тазобактам 3,375 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	5,1–5,4	445
Пликамицин	0,9% раствор NaCl 1000 мл	7,0	~300
Премикс хлорида калия	0,4 мэкв/мл	5,0	800
Премикс хлорида калия	0,3 мэкв/мл	5,0	600
Премикс хлорида калия	0,2 мэкв/мл	5,0	400
Премикс хлорида калия	0,1 мэкв/мл	5,0	200
Хинупристин-Дальфопристин	5% раствор декстрозы 2мг/мл	4,5–5	
Ранитидин 50 мг	0,9% раствор NaCl 50 мл	6,7–7,3	302
Рифампицин < 600 мг	5% раствор декстрозы 100 мл	7,8–8,8	
Ритуксимаб	0,9% раствор NaCl или 5% раствор декстрозы 1–4 мг/мл	6,5	
Сарграмостим	0,9% раствор NaCl 10 мкг/мл	7,1–7,7	~300
Хлорид натрия 0,45%	не требуется	5,0 (4,5–7,0)	154
Хлорид натрия 0,9%	не требуется	5,0 (4,5–7,0)	308
Стрептозоцин	5% раствор декстрозы 100 мг/мл	3,5–4,5	
Сульфаметоксазол /Триметоприм 80ࣘ400/5 мл	5% раствор декстрозы 100 мл	10	541
Тенипозид	0,9% раствор NaCl 0,4 мг/мл	5 (4–6,5)	
Тиотепа	0,9% раствор NaCl 1 мг/мл	5,5–7,5	269
Тикарциллин 3 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6–8	442
Тикарциллин / клавуланат 3,1 г	Вода для инъекций 86 мг/мл	6–8	573
Тикарциллин / клавуланат 3,1 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	5,5–7,5	450
Тикарциллин / клавуланат 3,1 г замороженный	Декстроза 50 мл	6,8–7,2	265–305
Тобрамицин 100–250 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	3–6,5	290
Топотекан	5% раствор декстрозы 50 мл	2,5–3,5	
Трастузумаб	0,9% раствор NaCl 250 мл	6	~300
Триметрексат	5% раствор декстрозы @ 0,25–2 мг/мл	3,5–5,5	
Ванкомицин 1,5 г	0,9% раствор NaCl 250 мл	2,5–4,5	~300
Ванкомицин 1–1,25 г	0,9% раствор NaCl 250 мл	2,5–4,5	290
Ванкомицин 500 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	2,5–4,5	291
Ванкомицин 1 г замороженный	Декстроза 200 мл	3,5–4,3	266–302
Ванкомицин 500 мг замороженный	Декстроза 100 мл	3,5–4,3	266–302
Винбластин	0,9% раствор NaCl 1 мг/мл	3,5–5	278
Винкристин	Вода для инъекций 1 мг/мл	3,5–5,5	610
Виндезин	0,9% раствор NaCl 1 мг/мл	4,2–4,5	
Винорелбин	5% раствор декстрозы @ 1,5–3 мг/мл	3,5	
Зидовудин	5% раствор декстрозы @ 4 мг/мл	5,5	~260

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. АЛГОРИТМ ВЫБОРА УСТРОЙСТВА ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА



ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ЭМЕТОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема внутрь
Высокий (рвота у 90% больных и более)	антрациклин / циклофосфамид дакарбазин кармустин > 250 мг/м ² стрептозоцин циклофосфамид > 1500 мг/м ² цисплатин карбоплатин AUC ≥ 4 доксорубицин ≥ 60 мг/м ² ифосфамид ≥ 2000 мг/м ² (одна доза) эпирубицин > 90 мг/м ²	гексаметилмеламин прокарбазин
Умеренный (рвота у 30–90% больных)	азациитидин алемтузумаб бендамустин даунорубицин доксорубицин < 60 мг/м ² идарубицин интерферон альфа ≥ 10 млн МЕ/м ² иринотекан ифосфамид < 2000 мг/м ² (одна доза) карбоплатин AUC < 4 кармустин < 250 мг/м ² клофарабин метотрексат ≥ 250 мг/м ² оксалиплатин темозоломид тиотепа трабектедин циклофосфамид ≤ 1500 мг/м ² цитарабин > 200 мг/м ² эпирубицин ≤ 90 мг/м ²	босутиниб винорельбин иматиниб кризотиниб ленватиниб темозоломид церитиниб циклофосфамид олапариб этопозид

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема внутрь
Низкий (рвота у 10–30%)	атезолизумаб афлиберцепт блинатумомаб бортезомиб брентуксимаб винфлунин гемцитабин доксорубицин пегилированный липосомальный доцетаксел иксабепилон ипилимумаб кабазитаксел карфилзомиб катумаксумаб метотрексат > 50 мг/м ² – < 250 мг/м ² митоксантрон митомицин наб-паклитаксел паклитаксел панитумумаб пеметрексед пертузумаб темсиролимус топотекан трастузумаб-эманзин цетуксимаб цитарабин 100–200 мг/м ² элотузумаб эрибулин этопозид 5-фторурацил	аксатиниб афатиниб вандетаниб венетоклакс вориностат дабрафениб дазатиниб ибрутиниб иксазомиб капецитабин кобиметиниб лапатиниб леналидомид нилотиниб осимертиниб пазопаниб палбоциклиб панобиностат регорафениб сунитиниб тегафур урацил траметиниб флударабин эверолимус
Минимальный (< 10% больных)	бевацизумаб блеомицин бусульфан винбластин винкристин винорельбин даратумумаб кладрибин ниволумаб обинтузумаб офатумумаб пембролизумаб пиксантрон рамуцирумаб ритуксимаб трастузумаб флударабин	вемурафениб висмодегиб гефитиниб гидроксипура мелфалан метотрексат помалидомид руксолитиниб сорафениб хлорамбуцил эрлотиниб 6-тиогуанин l-фенилаланин мустард

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЭКСТРАВАЗАЦИИ

1. При первых признаках экстравазации срочно уведомите лечащего врача.
2. Определите и запишите название препарата, попавшего в периваскулярное пространство.
3. Остановите вливание препарата и оставьте катетер в сосуде.
4. С помощью шприца удалите максимальное количество жидкости через катетер в зоне инфильтрации, при этом не следует давить на зону инфильтрации.
5. Очертите зону инфильтрации ручкой или маркером.
6. Имобилизуйте верхнюю конечность, в которой произошла экстравазация, с помощью косыночной повязки (конечность должна оставаться поднятой в течение ≥ 48 ч).
7. Каждый инцидент экстравазации детально опишите в медицинской документации.

Оксалиплатин

Меры по оказанию помощи при попадании препаратов в окружающие ткани

При попадании доксорубина под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Провести иммобилизацию конечности, прикладывать холод на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов. **НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ спиртовые компрессы!**

Аппликации с димексидом 25–50% по 20–30 минут в течение 10–15 дней или диметилсульфоксид (90%, примочки каждые 6 часов).

При длительно сохраняющемся отеке, эритеме и боли необходимо обратиться к хирургу.

При попадании препарата в глаза их следует немедленно промыть большим количеством воды или раствором хлорида натрия.

В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды с мылом.

Эпирубицин

Меры по оказанию помощи при попадании препаратов в окружающие ткани

При попадании препарата под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Провести иммобилизацию конечности, прикладывать холод на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов. Аппликации с димексидом 25–50% по 20–30 минут в течение 10–15 дней. При длительно сохраняющемся отеке, эритеме и боли необходимо обратиться к хирургу.

Продолжить инфузию в другую вену.

При попадании препарата в глаза их следует немедленно промыть большим количеством воды или раствором хлорида натрия.

В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды с мылом.

Винорелбин

Меры по оказанию помощи при попадании препаратов в окружающие ткани

При попадании препарата под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Затем ввести антидот, если доступен: гиалуронидазу 150–200 ЕД в 2–6 мл NaCl 0,9% иглой 25G, обкалывая место вокруг экстравазации. Необходимое

количество гиалуронидазы определяется из расчета 1 мл раствора гиалуронидазы на 1 мл препарата, попавшего под кожу.

Провести иммобилизацию конечности, прикладывать сухой теплый компресс на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов.

Возможна аппликация гидрокортизоновой мази при воспалительной реакции.

При попадании препарата в глаза их следует немедленно промыть большим количеством воды или раствором хлорида натрия.

В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды с мылом.

Паклитаксел

Меры по оказанию помощи при попадании препаратов в окружающие ткани

При попадании препарата под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Затем ввести антидот, если доступен: гиалуронидазу 250 МЕ подкожно, обкалывая место вокруг экстравазации. Необходимое количество гиалуронидазы определяется из расчета 1 мл раствора гиалуронидазы на 1 мл препарата, попавшего под кожу.

Сухое тепло (теплый компресс на 15–20 минут 4 раза в сутки в первые 24–48 часов после экстравазации). Или прикладывание пакета со льдом на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов после экстравазации. При применении холода инфильтрация гиалуронидазой нецелесообразна. Провести иммобилизацию конечности, аппликации с димексидом 25–50% по 20–30 минут в течение 10–15 дней. При длительно сохраняющемся отеке, эритеме и боли необходимо обратиться к хирургу.

При попадании препарата в глаза их следует немедленно промыть большим количеством воды или раствором хлорида натрия.

В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды с мылом.

Альбумин–стабилизированный нанодисперсный паклитаксел (наб–паклитаксел)

Меры по оказанию помощи при попадании препаратов в окружающие ткани

При попадании препарата под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно, ввести стерильный солевой раствор или Рингера раствор лактатный/ацетатный для инфузий. Провести иммобилизацию конечности.

Если доступен, ввести антидот: гиалуронидазу 250 МЕ п/к, обкалывая место вокруг экстравазации.

Необходимое количество гиалуронидазы определяется из расчета 1 мл раствора гиалуронидазы на 1 мл препарата, попавшего под кожу.

Сухой теплый компресс на 20 мин. 4 раза в день, 1–2 дня.

При попадании препарата в глаза их следует немедленно промыть большим количеством воды или раствором хлорида натрия.

В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды с мылом.

Доцетаксел

Меры по оказанию помощи при попадании препаратов в окружающие ткани

При попадании препарата под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Затем ввести антидот, если доступен: гиалуронидазу 250 МЕ

подкожно, обкалывая место вокруг экстравазации. Необходимое количество гиалуронидазы определяется из расчета 1 мл раствора гиалуронидазы на 1 мл препарата, попавшего под кожу. Сухое тепло (теплый компресс на 15–20 минут 4 раза в сутки в первые 24–48 часов после экстравазации).

Или прикладывание пакета со льдом на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов после экстравазации. При применении холода инфильтрация гиалуронидазой нецелесообразна.

Провести иммобилизацию конечности. Аппликации с димексидом 25–50% по 20–30 минут в течение 10–15 дней. При длительно сохраняющемся отеке, эритеме и боли необходимо обратиться к хирургу.

При попадании препарата в глаза их следует немедленно промыть большим количеством воды или раствором хлорида натрия.

В случае попадания препарата на кожу необходимо немедленно промыть место соприкосновения с препаратом большим количеством воды с мылом.

Цисплатин

Меры по оказанию помощи при попадании препаратов в окружающие ткани

При попадании препарата под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Затем катетер удалить и ввести антидот: 4 мл 25% раствора натрия тиосульфата развести в 25 мл стерильной воды, ввести по 2 мл на каждый 1 мл препарата, попавшего в ткани; если катетер удален, вводить подкожно. Обколоть место инъекции гидрокортизоном (50 мг/мл по 0,5 мл подкожно). Провести иммобилизацию конечности, прикладывать холод на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов.

При попадании препарата на кожу возникают кожные реакции.

При попадании на кожу немедленно смыть водой и мылом.

Карбоплатин

Меры по оказанию помощи при попадании препаратов в окружающие ткани

При попадании препарата под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Затем катетер удалить и ввести антидот: 4 мл 25% раствора натрия тиосульфата (RUSSCO гиалуронидаза) развести в 25 мл стерильной воды, ввести по 2 мл на каждый 1 мл препарата, попавшего в ткани; если катетер удален, вводить подкожно. Обколоть место инъекции гидрокортизоном (50 мг/мл по 0,5 мл подкожно). Провести иммобилизацию конечности, прикладывать холод на 15–20 минут не менее 4 раз в сутки в первые 24–48 часов.

Фторурацил

Меры по оказанию помощи при попадании препаратов в окружающие ткани

Сухой холодный компресс на место экстравазации на 20 мин 4 раза в день, в первые 24–48 часов после экстравазации.

НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ спиртовые компрессы!

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. ПРОДУКЦИЯ Б. БРАУН ДЛЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ. БЕЗОПАСНОСТЬ НА КАЖДОМ ЭТАПЕ



ПЕРИФЕРИЧЕСКИ ВВОДИМЫЙ ЦВК CELSITE PICC-CEL

- Обеспечение кратко- и долгосрочного венозного доступа с возможностью проведения автоматизированной инфузии
- Присоединяемый клапан с возможностью положительного смещения для исключения дисфункции катетера
- Поддержка давления до 300 psi
- Контроль центрального венозного давления



ПОЛНОСТЬЮ ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ПОРТ-СИСТЕМЫ CELSITE

- Совершенные безопасные технологии длительного доступа для онкологических пациентов
- Широкая линейка размеров
- Поддержка давления до 325 psi
- МРТ и КТ совместимы



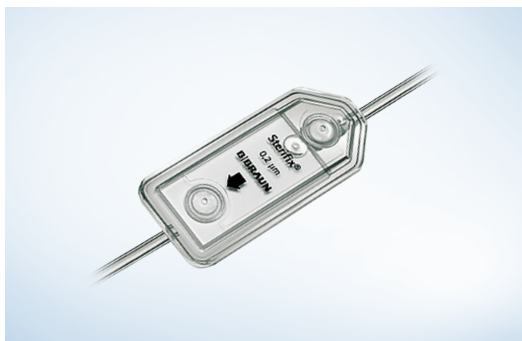
ИГЛА К ПОРТАМ SURECAN SAFETY II

- Интеллектуальный механизм безопасного закрытия острия иглы безопасности для исключения риска случайного укола иглой
- Удобные эргономичные крылышки для надежной фиксации
- Прозрачное основание с мягким бортиком для защиты и визуального контроля положения иглы
- Поддержка давления 325 psi
- Совместимость с МРТ



КАНЮЛЯ ДЛЯ РАЗВЕДЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ MINI SPIKE CHEMO V

- Воздушный фильтр с размером пор 0,2 мкм
- Задерживает аэрозоли цитостатика во время разведения препаратов, исключая риск химической контаминации
- V-клапан препятствует случайному излиятию препарата при разведении



ИНФУЗИОННЫЙ ФИЛЬТР СТЕРИФИКС 0,2 МКМ

- Диаметр пор 0,2 мкм
- Без ПВХ, без фталатов
- Мембрана Supor® с низкой степенью связывания белка
- Подходит как для введения паклитаксела, так и таргетных препаратов



ЗАКРЫТАЯ ИНФУЗИОННАЯ СИСТЕМА ЦИТО-СЕТ

- Снижает риск воздействия цитостатиков на окружающую среду и персонал при приготовлении и введении растворов
- Особый материал тритан, совместимый со всеми видами цитостатиков
- Одновременное или последовательное введение препаратов
- Без ПВХ



ЭЛАСТОМЕРНЫЙ НАСОС ИЗИПАМП II

- Удобный эргономичный дизайн
- Широкая линейка с возможностью заполнения помпы больше и меньше номинального объема
- Фиксированная скорость потока
- Инфузионная линия защищена от перегибов, имеет встроенный фильтр 1,2 мкм
- Без ПВХ, латекса и фталатов

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Какова длительность первичной инфузии трастузумаба

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	90 мин	+
б	60 мин	
в	30 мин	
г	20 мин	

2. Какой из препаратов не совместим с 5% раствором декстрозы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	трастузумаб	+
б	атезолизумаб	
в	паклитаксел	
г	эрибулин	

3. Какой из препаратов не совместим с изделиями из ПВХ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	паклитаксел	+
б	гемцитабин	
в	винорелбин	
г	карбоплатин	

4. Какое наиболее частое осложнение при терапии бевацизумабом

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	повышение АД	+
б	головная боль	
в	тошнота/рвота	
г	слабость	

5. Сколько миллиграммов составляет нагрузочная доза пертузумаба

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	840	+
б	820	
в	440	
г	420	

6. Суммарная доза доксорубицина не должна превышать

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	450–500 мг/м ²	+
б	950 мг/м ²	
в	600 мг/м ²	
г	350 мг/м ²	

7. Суммарная доза эпирубина не должна превышать

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	900 мг/м ²	+
б	750 мг/м ²	
в	550 мг/м ²	
г	350 мг/м ²	

8. Необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба при пропуске более

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5 суток	
б	6 суток	
в	7 суток	+
г	4 суток	

9. Какой из препаратов не совместим с 5% раствором декстрозы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пертузумаб	+
б	атезолизумаб	
в	паклитаксел	
г	эрибулин	

10. К антрациклинам относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	винорелбин	
б	доксорубин	+
в	циклофосфамид	
г	метотрексат	

11. Какая комбинация препаратов нежелательна для одномоментного применения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	доксорубин, трастузумаб	+
б	карбоплатин, доцетаксел	
в	доксорубин, иматиниб	
г	флударабин, циклофосфамид	

12. К отеку лёгких, облитерирующему бронхопневмониту, пневмониту может привести применение

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метотрексат	+
б	паклитаксел	
в	5-фторурацил	
г	цисплатина	

13. К антиметаболитам относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5-фторурацил	+
б	гемцитабин	+
в	этопозид	
г	метотрексат	+

14. Наименьшим периодом полувыведения обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эпирубицин	+
б	цисплатин	
в	метотрексат	
г	винорелбин	

15. Антрациклиновые противоопухолевые антибиотики

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эпирубицин	+
б	цисплатин	
в	метотрексат	
г	винорелбин	

16. Представители группы антиэстрогенных препаратов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	тамоксифен	+
б	летрозол	
в	торемифен	+
г	эксеместан	

17. Высокоэметогенным препаратом является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	карбоплатин $AUC \geq 4$	+
б	иринотекан	
в	винорелбин	
г	карбоплатин $AUC < 4$	

18. К умеренноэметогенным препаратам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	карбоплатин $AUC \geq 4$	
б	топотекан	
в	наб-паклитаксел	
г	карбоплатин $AUC < 4$	+

19. К низкоэметогенным препаратам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	бевацизумаб	+
б	метотрексат	+
в	атезолизумаб	+
г	трастузумаб	+

20. К ингибиторам топоизомеразы II относят

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5-фторурацил	
б	топотекан	
в	винкристин	
г	этопозид	+

21. Циклофосфамид относится к следующей группе противоопухолевых препаратов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	хлорэтиламины (алкилирующие агенты)	+
б	антиэстрогены (гормоны и антигормоны)	
в	бисфосфонаты (остемодифицирующие препараты)	
г	антагонисты пиримидина (антиметаболиты)	

22. Капецитабин относится к следующей группе противоопухолевых препаратов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	таксаны (препараты растительного и животного происхождения)	
б	антиэстрогены (гормоны и антигормоны)	
в	бисфосфонаты (остемодифицирующие препараты)	
г	антагонисты пиримидина (антиметаболиты)	+

23. При назначении каких групп препаратов необходим контроль ФВЛЖ (ЭХО-КГ) и контроль тропонинов крови каждые 3 месяца

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	антрациклиновые антибиотики	+
б	трастузумаб	+
в	паклитаксел	
г	циклофосфан	

24. Кальция фолинат является специфическим антидотом для

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метотрексат	+
б	5-фторурацил	
в	доксорубицин	
г	цисплатина	

25. Методы предупреждения тошноты и рвоты (наиболее активные, эффективные)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	высокие дозы витаминов группы В	
б	дополнительная инфузионная терапия (раствор глюкозы, Рингера и др.)	
в	антигистаминные препараты	
г	блокаторы 5- β -серотониновых рецепторов	+

26. Какой из перечисленных препаратов требует защиты от солнечного света при длительном введении

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5-фторурацил	+
б	пеметрексед	
в	метотрексат	
г	эпирубицин	

27. Какой цитостатик характеризуется уротоксичностью, вызывает лекарственный цистит

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	доксорубицин	
б	вепезид	
в	циклофосфамид	+
г	винкристин	

28. При попадании в подкожную клетчатку каких цитостатиков возникают паравазаты, некрозы поверхностных тканей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	доксорубицин	+
б	винбластин	+
в	пеметрексед	
г	паклитаксел	

29. Острая рвота после химиотерапии наступает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	через 1–2 часа	
б	после 24 часов	
в	в первые 24 часа с максимумом через 5–6 часов	+
г	в первые 36 часов	

30. Методы предупреждения уротоксичности

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	введение уромитексана (месны)	+
б	сосудорасширяющие средства	
в	блокаторы 5–3-серотониновых рецепторов	
г	внутривенное введение высоких доз дексазона	

31. Какие цитостатики чаще всего вызывают пирогенные реакции

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гемцитабин	+
б	доксорубин	
в	фторурацил	
г	циклофосфамид	

32. При использовании каких препаратов чаще наблюдаются миелодепрессивные эффекты

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	палбоциклиб	+
б	винкристин	
в	блеомицин	
г	бевацизумаб	

33. Методы предупреждения тошноты и рвоты (наиболее эффективные, современные)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блокаторы 5–3-серотониновых рецепторов	+
б	антигистаминные препараты	
в	блокаторы 2-гистаминорецепторов	
г	дополнительная инфузионная терапия (раствор глюкозы, Рингера и др.)	

34. При попадании в подкожную клетчатку каких цитостатиков возникают паравазаты, некрозы поверхностных тканей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	доксорубицин	+
б	гемцитабин	
в	винорелбин	+
г	паклитаксел	

35. Нефротоксичность характерна для препарата

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатин	+
б	гемцитабин	
в	винорелбин	
г	паклитаксел	

36. Фосапрепитан является антагонистом рецепторов нейрокинина-1 в дозировке

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	125 мг	
б	150 мг	+
в	100 мг	
г	250 мг	

37. К препаратам, индуцирующим кардиоваскулярную токсичность 1 типа, относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	доксорубицин	+
б	лапатиниб	
в	трастузумаб	
г	5-фторурацил	

38. Наиболее вероятный побочный эффект применения тамоксифена

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	обострение варикозной болезни	+
б	тромбоцитопения	
в	кровянистые влагалищные выделения	+
г	зуд в области гениталий	

39. Условия хранения цисплатина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	темное помещение, при температуре не выше +10 – +15°C	
б	темное помещение, при температуре не выше +25°C	+
в	можно хранить в любом месте и при любой температуре	
г	хранить в холодильнике	

40. Присутствие какого металла нежелательно в системах при проведении терапии цисплатином

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	алюминий	+
б	железо	
в	серебро	
г	медь	

41. Какова длительность инфузии карбоплатина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	30–60 минут	+
б	60–120 минут	
в	180 минут	
г	72 часа	

42. В течение какого времени разведенный препарат карбоплатина остается стабилен (годен к использованию) при хранении в холодильнике

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	24 часа	+
б	12 часов	
в	8 часов	
г	6 часов	

43. Антитодом при передозировке метотрексатом является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	кальция фолинат	+
б	унитиол	
в	атропин	
г	уромитексан	

44. Растворителем для 5-фторурацила является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0,9% раствор натрия хлорида	+
б	5% раствор декстрозы	
в	4% раствор декстрозы	
г	0,9% раствор натрия хлорида; 5% раствор декстрозы	

45. Только в 5%-раствором декстрозы разводится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксалиплатин	+
б	иринотекан	
в	бевацизумаб	
г	ниволумаб	

46. В течение какого времени разведенный препарат доцетаксел остается стабилен (годен к использованию)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	4 часа при комнатной температуре	+
б	сутки при условии хранения в холодильнике	
в	12 часов при температуре не выше +25 °С	
г	6 часов при температуре от +2 до +8 °С	

47. При приготовлении, хранении и введении паклитаксела используется оборудование, не содержащее деталей из

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ПВХ	+
б	металлов	
в	стекла	

48. Условия и сроки хранения приготовленного раствора кальция фолината

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не более 24 часов при температуре от +2 до +8 °С	
б	в течение 12 часов при температуре от +2 до +8 °С в защищенном от света месте	+
в	при температуре не более +25 °С не более 24 часов	
г	при температуре от +15 до +25 °С в течение 4 часов	

49. Для приготовления раствора циклофосфида в качестве растворителя используют

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	стерильную воду для инъекции	
б	0,9% раствор натрия хлорида	+
в	5% раствор глюкозы	
г	все вышеперечисленное	

50. Условия хранения циклофосфида

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в защищенном от света месте при температуре не выше +25°C	
б	в холодильнике от +2 до +8°C	
в	в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше +10°C	+
г	в защищенном от света месте при температуре от +15 до +25°C	

51. Условия и сроки хранения приготовленного раствора винорелбина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	только в холодильнике в течение 4 часов	
б	12 часов при температуре от +10 до +25°C	
в	24 часа при температуре от +2 до +8°C в защищенном от света месте	+
г	6 часов при температуре не выше +25°C	

52. Длительность инфузии препаратом винорелбин составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	30 минут	
б	60 минут	
в	120 минут	
г	10 минут	+

53. Какова длительность инфузии препарата метотрексат

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	24 часа	
б	3–4 часа	+
в	60 минут	
г	30 минут	

54. Антиэметогенная терапия при лечении карбоплатином в дозе AUC 5–6 включает в себя

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блокаторы 5–3-серотониновых рецепторов, ГКС	
б	блокаторы 5–3-серотониновых рецепторов, ГКС, антагонисты NK1 рецепторов, блокаторы рецепторов допамина, нейролептики	+
в	ГКС, антигистаминные препараты, блокаторы рецепторов допамина, нейролептики	
г	блокаторы 5–3-серотониновых рецепторов, антагонисты NK1-рецепторов	

55. Какая из перечисленных характеристик рака молочной железы наиболее точно позволяет прогнозировать эффективность планируемой гормонотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	положительный эстроген-рецепторный статус	+
б	глубокая менопауза	
в	преклонный возраст больной	
г	высокая степень дифференцировки опухоли	

56. Антиэметогенная терапия при лечении цисплатином включает в себя

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блокаторы 5–3-серотониновых рецепторов, ГКС	
б	блокаторы 5–3-серотониновых рецепторов, ГКС, антагонисты NK1-рецепторов, блокаторы рецепторов допамина, нейролептики	+
в	ГКС, антагонисты NK1-рецепторов, блокаторы рецепторов допамина, нейролептики	
г	блокаторы 5–3-серотониновых рецепторов, антагонисты NK1-рецепторов	

57. Антиэметогенная терапия при лечении доксорубицином < 60 мг/м² включает в себя

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блокаторы 5–3-серотониновых рецепторов, ГКС	+
б	блокаторы 5–3-серотониновых рецепторов, ГКС, антагонисты NK1-рецепторов, блокаторы рецепторов допамина, нейролептики	
в	ГКС, антагонисты NK1-рецепторов, блокаторы рецепторов допамина, нейролептики	
г	блокаторы 5–3-серотониновых рецепторов, антагонисты NK1-рецепторов	

58. К какому уровню эметогенности относится цисплатин

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	высокому	+
б	умеренному	
в	низкому	
г	минимальному	

59. К какому уровню эметогенности относится карбоплатин в дозе AUC6

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	высокому	+
б	умеренному	
в	низкому	
г	минимальному	

60. К какому уровню эметогенности относится карбоплатин в дозе AUC2

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	высокому	
б	умеренному	+
в	низкому	
г	минимальному	

61. К какому уровню эметогенности относится доксорубин в дозе <math>< 60 \text{ мг/м}^2</math>

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	высокому	
б	умеренному	+
в	низкому	
г	минимальному	

62. К какому уровню эметогенности относится паклитаксел

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	высокому	
б	умеренному	
в	низкому	+
г	минимальному	

63. Противопоказания для назначения тамоксифена

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	беременность	+
б	тромбофлебит в острой фазе	+
в	психические нарушения	
г	тяжелые заболевания сердца	

64. Укажите механизм действия препаратов группы ингибиторов фермента ароматаза (анастрозол, летрозол и др.)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	угнетение синтеза стероидных гормонов в надпочечниках	+
б	угнетение синтеза стероидных гормонов на периферии	+
в	прямой цитотоксический эффект	
г	андрогенный эффект	

65. Растворителем для бевацизумаба является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0,9 % раствор натрия хлорида	+
б	5 % раствор декстрозы	
в	4 % раствор декстрозы	
г	0,9 % раствор натрия хлорида; 5 % раствор декстрозы	

66. Для приготовления раствора этопозида используется растворитель

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0,9 % раствор натрия хлорида	
б	5 % раствор декстрозы	
в	4 % раствор декстрозы	
г	0,9 % раствор натрия хлорида; 5 % раствор декстрозы	+

67. Для приготовления раствора паклитаксела используют растворитель

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0,9 % раствор натрия хлорида	
б	5 % раствор декстрозы	
в	4 % раствор декстрозы	
г	0,9 % раствор натрия хлорида; 5 % раствор декстрозы	+

68. К группе препаратов платины относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	капецитабин	
б	цисплатин	+
в	гемцитабин	

69. Сухой теплый компресс может применяться при экстравазации

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	алкилирующими агентами	
б	антрациклиновыми антибиотиками	
в	винкалкалоидами, таксанами и препаратами платины	+

70. К побочным реакциям химиотерапии относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	тошнота и рвота	+
б	гипертермия	+
в	агранулоцитоз	+
г	нефротоксичность	+

71. При экстравазации производными платины может применяться

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гиалуронидаза	
б	диметилсульфоксид	+
в	дексразоксан	
г	натрия тиосульфат	

72. Длительность введения лейковорина составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	120 минут	+
б	60 минут	
в	90 минут	
г	30 минут	

73. Какова дозировка трастузумаба для подкожного введения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	600 мг	+
б	550 мг	
в	500 мг	
г	450 мг	

74. Как долго проводится подкожное введение трастузумаба

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2–5 минут	+
б	30 секунд	
в	1 минуту	
г	6–7 минут	

75. При каком показателе фракции выброса левого желудочка противопоказано введение трастузумаба

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	менее 50 %	+
б	менее 55 %	
в	менее 45 %	
г	менее 40 %	

76. При какой степени активности печеночных аминотрансфераз необходимо прекращение введения трастузумаба эмтанзина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1	
б	2	
в	3	+
г	4	+

77. Пертузумаб представляет собой моноклональное антитело

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гуманизированное	+
б	химерное	
в	конъюгированное	

78. Поддерживающая доза пертузумаба составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	420 мг	+
б	310 мг	
в	500 мг	

79. Какой из препаратов не совместим с раствором декстрозы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	бевацизумаб	+
б	атезолизумаб	
в	паклитаксел	
г	эрибулин	

80. Длительность проведения первоначальной инфузии бевацизумабом

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	90 минут	+
б	70 минут	
в	60 минут	
г	30 минут	

81. Какими симптомами проявляется передозировка бевацизумабом

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мигрень	+
б	тошнота	
в	кровотечение	

82. При низкоэметогенной однодневной химиотерапии необходимо назначение

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блокатора 5-НТЗ-рецепторов	+
б	нейролептиков	
в	блокаторов NK1-рецепторов	

83. Что не следует принимать при терапии с палбоциклибом

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ИПП	+
б	грейпфрутовый сок	+
в	фенобарбитал	
г	валсартан	

84. На какие сутки необходим контроль анализа крови при терапии палбоциклибом

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	на 5-е сутки	
б	на 7-е сутки	
в	на 10-е сутки	
г	на 15-е сутки	+

85. Суточная доза рибоциклиба составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	600 мг	+
б	700 мг	
в	800 мг	
г	1000 мг	

86. Контроль электролитов до начала терапии рибоциклибом необходимо проводить в первые

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	3 цикла	
б	4 цикла	
в	5 циклов	
г	6 циклов	+

87. Нейтропения какой степени требует коррекции дозы абемациклиба

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 степени	
б	2 степени	
в	3 степени	+
г	4 степени	+

88. В какой дозировке вводится бусерелин

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	3,45	
б	3,6	
в	3,75	+
г	3,8	

89. В какой дозировке вводится лейпрорелин

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	3,45	
б	3,6	
в	3,75	+
г	3,8	

90. Какой из ингибиторов ароматазы является стероидным

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	летрозол	
б	анастрозол	
в	эксеместан	+

91. У какого из специалистов должны наблюдаться пациентки, принимающие тамоксифен

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гинеколог	+
б	эндокринолог	
в	кардиолог	

92. Какие осложнения возможны при терапии торемифеном

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	удлинение интервала QT	+
б	маточные кровотечения	+
в	тромбоэмболические эпизоды	+

93. На какую фазу клеточного цикла действует винорелбин

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	S	
б	M	
в	G2-M	+

94. Продолжительность инфузии винорелбина составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	10 минут	
б	15–20 минут	+
в	30–60 минут	

95. Высокоэмметогенным препаратом является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	доксорубицин ≥ 60 мг/м ²	+
б	эпирубицин ≤ 90 мг/м ²	
в	винорелбин	
г	капецитабин	

96. Длительность введения карбоплатина составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	15–60 минут	+
б	70 минут	
в	90 минут	
г	120 минут	

97. На какую фазу клеточного цикла оказывает влияние метотрексат

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	S	+
б	M	
в	G2-M	

98. Увеличение длительности инфузии какого препарата увеличивает его токсичность

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гемцитабин	+
б	цисплатин	
в	доксорубицин	

99. При низкоэметогенной однодневной химиотерапии необходимо назначение

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блокатора 5-НТЗ-рецепторов	+
б	нейролептиков	
в	блокаторов NK1-рецепторов	

100. К общим рекомендациям при возникновении экстравазации относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	иммобилизация конечности косыночной повязкой	+
б	назначение препаратов НПВС	+
в	придание возвышенного положения конечности	+

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боядзис М. М. Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний. — Москва: Практическая медицина, 2009. — 984 с.
2. Лекарственный справочник ГЭОТАР. URL: <https://www.lsgotar.ru> (дата обращения 10.10.2019).
3. Материалы ФФОМС по оплате медицинской помощи по КСГ. Электронный ресурс. <http://www.ffoms.gov.ru/system-oms/federal-meds/docs-oms/>
4. Осложнения противоопухолевой терапии / под ред. М. Л. Гершановича, М. А. Бланка. — Санкт-Петербург: Роза ветров, 2013. — 375 с.
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 28.12.2020 № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».
6. Практические рекомендации при экстравазации противоопухолевых химиопрепаратов [Electronic resource]. URL: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-48.pdf> (accessed: 09.10,2019).
7. Регистр лекарственных средств России [Electronic resource]. URL: <https://www.rlsnet.ru> (accessed: 17.06.2021).
8. Руководство для медицинского персонала по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами / С. А. Тюлядин, И. В. Самойленко, Н. И. Измерова, Л. П. Кузьмина, Е. П. Королева, Г. И. Тихонова. — Москва: RUSSCO, 2012. — 58 с.
9. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. — 4-е изд. — Москва: Практическая медицина, 2018. — 686 с.
10. Фармакотерапия опухолей / А. Н. Стуков [и др.]; под ред. А. Н. Стукова, М. А. Бланка, Т. Ю. Семиглазовой, А. М. Беляева. — Санкт-Петербург: Вопросы онкологии, 2017. — 513 с.
11. Хвастунов Р. А., Скрыпникова Г. В., Усачев А. А. Таргетная терапия в онкологии // Лекарственный вестник. — 2014. — Т. 8, № 4 (56). — С. 3–10
12. <https://grls.pharm-portal.ru/grls>
13. <http://cr.rosminzdrav.ru/>
14. <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/>
15. Medi.ru. Подробно о лекарствах [Electronic resource]. URL: <https://medi.ru/> (accessed: 17.06.2021).

Учебное пособие

**ТКАЧЕНКО Е. В., КЛЮГЕ В. А., АЛЕКСЕЕВА Ю. В., БРИШ Н. А., СЛУЖЕВ М. И.,
КОНДРАТЬЕВ С. В., ЗАХАРОВА Ю. И., ШАРАШЕНИДЗЕ С. М., КАСПАРОВ Б. С.,
РОГАЧЕВ М. В., СЕМИГЛАЗОВ В. В., СЕМИГЛАЗОВА Т. Ю., БЕЛЯЕВ А. М.**

**ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.
ШАБЛОНЫ ПРОЦЕДУРНЫХ ЛИСТОВ**

Выпускающий редактор *Рогачев М. В.*

Подписано в печать 14.11.21. Формат 165х245 мм. Бумага мелованная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 31,04. Тираж 300 экз.

Отпечатано в типографии «НП-Принт»,
Санкт-Петербург, Ораниенбаумская ул., д. 27

