

ОНКОЛОГИЯ И ГЕМАТОЛОГИЯ

РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®

РЛС® 

ДОКТОР

2014
18



ЦИБОР®
Современный выбор для профилактики
венозной тромбоземболии*

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини" 123317, Москва,
Пресненская набережная, д. 10,
БЦ "Башня на Набережной", блок Б,
Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-chemie.ru>
Отпускается по рецепту.
Информация для специалистов здравоохранения.
Zibor.mos утверджен в печать 21.11.2013

* Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®



ДОКТОР

ОНКОЛОГИЯ И ГЕМАТОЛОГИЯ

2014
18

Ежегодный сборник

Москва
ВЕДАНТА
2014

УДК 615.2/.3(035)
ББК 52.81я2
Ре31

Главный редактор
Г.Л. Вышковский, акад. МАИ, д.э.н., проф.

Редакционная коллегия:

Ю.Ф. Крылов, акад. МАИ, д.м.н., проф. (зам. гл. ред.);
Е.Г. Лобанова, д.м.н., проф. (зам. гл. ред.);
В.Н. Канивец, директор издательского проекта;
М.А. Комогорцева, зав. отделом информации;
Д.Ю. Малыгин, зав. отделом программного обеспечения;
Н.Д. Чекалина, к.м.н.; в.н.с.

Научно-редакционный совет РЛС®:

Ю.А. Александровский, чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф., руководитель отдела пограничной психиатрии ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского; **А.А. Баранов**, акад. РАН и РАМН, проф., ви. це-президент РАМН, директор ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН; **Ю.Н. Беленков**, чл.-корр. РАН, акад. РАМН, д.м.н., проф., проректор ФГОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; **Ю.Б. Белоусов**, чл.-корр. РАМН, проф., зав. кафедрой клинической фармакологии ле. чебного и педиатрического факультетов ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; **А.Л. Верткин**, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГОУ ВПО МГМСУ; **Н.Н. Володин**, акад. РАМН, проф.; **А.М. Гарин**, акад. РАЕН, д.м.н., проф., главный научный сотрудник ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; **Е.И. Гусев**, акад. РАМН, проф., зав. кафедрой неврологии и нейро. хирургии ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова; **М.И. Давыдов**, акад. РАН и РАМН, проф., директор ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; **Л.Б. Лазебник**, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гериатрии и апитерпии ФПДО ГОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, главный специалист гастроэнтероло. г департамента здравоохранения Москвы; **А.И. Мартынов**, акад. РАМН, проф., зам. генерального дирек. тора по науке и новым технологиям ГУП «Медицинский центр Управления делами Мэра и Правительства Москвы», проф. кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО МГМСУ; **М.А. Паль. цев**, акад. РАН и РАМН; **В.И. Покровский**, акад. РАМН, д.м.н., проф., директор ФГУН ЦНИИ эпидемиоло. гии Роспотребнадзора; **С.Б. Середенни**, акад. РАН и РАМН, проф., директор ФГБУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН; **В.А. Тутельян**, акад. РАМН, проф., директор ФГБУ НИИ питания РАМН; **Р.М. Хантов**, акад. РАН и РАМН, проф., директор ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА; **Н.Л. Шиманов. ский**, чл.-корр. РАМН, проф., зав. кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии медико-биоло. гического факультета ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; **Н.Д. Ющук**, акад. РАМН, проф., президент ГОУ ВПО МГМСУ; **В.Н. Ярыгин**, акад. РАМН, проф., зав. кафедрой биологии ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Ре31 **Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор: Онкология и гематология —**
18-й вып./Под ред. Г.Л. Вышковского.— М.: ВЕДАНТА, 2014.— 464 с.

ISSN 1680-3124

УДК 615.2/.3(035)

ББК 52.81я2

Ежегодное справочное издание для врачей, содержащее информацию о зарегистри. рованных в России лекарственных препаратах. Форма периодического распростране. ния — сборник.

Учредитель ООО «РЛС-ПАТЕНТ».

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-17589 от 09.03.2004 г. зарегист. рировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массо. вых коммуникаций. Цена свободная.



© ВЕДАНТА, издатель, 2014.

© РЛС-ПАТЕНТ, 2014. Все права сохраняются. Никакая часть этого издания не может быть переведена на другой язык, воспроизведена, сохранена в информаци. онно-поисковой системе или передана в любой форме и любыми средствами (электронными, механическими, фотокопировальными и другими) без предвари. тельного письменного разрешения издательства «РЛС-ПАТЕНТ».

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
Список сокращений и условных обозначений	5
Перечень сокращенных наименований лекарственных форм с их расшифровкой	9
Производители лекарственных средств	11
Перечень лекарственных средств	21
Указатель синонимов	31
Глава 1. Нозологический указатель лекарственных средств по МКБ-10	39
Глава 2. Описания лекарственных средств	45
Глава 3. Научно-информационные материалы	442
Профилактика тромботических осложнений в онкологии	442
Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия (Взаимодействие антиметаболитов)	452
Доброкачественные и/или злокачественные новообразования (НЛР)	456
Литература	460

ПРЕДИСЛОВИЕ

РЛС® Доктор — авторитетный источник информации о новейших лекарствах, их синонимах и аналогах; входит в серию справочников **Регистр лекарственных средств России® (РЛС®)** и обладает высоким уровнем читательского доверия. За 18 лет было издано и распространено свыше 1 млн экземпляров справочников **РЛС® Доктор**.

Справочник **Доктор. Онкология и гематология 2014** относится к поколению справочников **РЛС®**, существенно отличающихся от традиционных выпусков. Удобный карманный формат, полноцветная печать и, самое главное, новые возможности для производства рациональной альтернативной замены, на наш взгляд, позволят максимально полно удовлетворить потребности в информации целевой аудитории — врачей-онкологов, онкогематологов и специалистов, связанных с лечением, карственным обеспечением в этой области.

Основной раздел справочника — Глава 2 — содержит расположенные в алфавитном порядке описания основных препаратов, применяемых в онкологии и онкогематологии. Представляется особенно важным, что приводятся описания не только основных лекарственных средств, но и препаратов, используемых в сопроводительной терапии.

Для удобства врачей справочник **Доктор. Онкология и гематология 2014** дополнен разделами Перечень лекарственных средств и Указатель синонимов.

Помимо лекарственных средств, описанных в Главе 2, в разделе Перечень лекарственных средств поименованы и некоторые другие препараты (фирм, не участвующих в текущем выпуске **Доктор. Онкология и гематология**), а также лекарственные средства клинического питания, предназначенные для нутритивной поддержки в т.ч. онкологических больных, находящиеся в обращении и имеющие высокий рейтинг спроса и продаж на фармацевтическом рынке России. Основную информацию по ним можно получить из описаний препаратов-синонимов, ссылка на которые приведена в данном перечне.

Раздел Указатель синонимов — уникальный помощник врачей, провизоров, организаторов здравоохранения для поиска и производства альтернативной замены. В этом указателе в алфавитном порядке даются названия действующих веществ или их комбинаций, под каждым из которых указаны торговые названия синонимов, их лекарственные формы и индекс их информационного спроса. Этот индекс получен на основе обработки поисковых запросов по лекарствам к базе данных интернет-сайта **RLSNET®.RU**. Итог обработки — индекс информационного спроса (Индекс Вышковского®, I_v), который является результатом преломления усилий по продвижению лекарственных средств на рынок через сознание и практический опыт врачей и пациентов: чем успешней маркетинг для препарата и чем выше его реальные лечебные свойства, тем выше его популярность (I_v).

Глава 3 содержит научно-информационные материалы по различным аспектам эффективности и безопасности применения лекарственных средств, применяемых в онкологии и онкогематологии.

Традиционно для **РЛС®** справочник **Доктор. Онкология и гематология 2014** снабжен разделами Производители лекарственных средств, Нозологический указатель, списками сокращений и условных обозначений.

Несмотря на то что сотни лучших специалистов приняли участие в подготовке и выверке медицинских и фармацевтических данных, редколлегия не может взять на себя ответственность за их неправильное толкование и связанные с этим негативные последствия.

Выражаем искреннюю благодарность сотрудникам научных учреждений, предприятий и фирм-производителей, принявшим участие в подготовке и выверке данных, а также приносим извинения всем, чьи замечания не были учтены ввиду их не соответствия общим принципам **РЛС®**.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ** — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон
АДФ — аденозиндифосфат
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМФ — аденозинмонофосфат
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТрЕ — антитрипсиновая единица
АТФ — аденозинтрифосфат
АТФаз — аденозинтрифосфатаза
АЧТВ — активированное частичное тромбопластинное время
БАД — биологически активная добавка
БКК — блокаторы кальциевых каналов
БЦЖ (BCG) — бацилла Кальметта — Герена (Bacille de Calmette et de Guérin)
В — вольт
в т.ч. — в том числе
в/а — внутриартериально
в/в — внутривенно
в/к — внутрикжно
в/м — внутримышечно
ВГД — внутриглазное давление
ВГН — верхняя граница нормы
ВИПома — вирусиндуцированная папиллома
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВТЭ — венозная тромбоэмболия
ВЧД — внутричерепное давление
г — грамм
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГТТ — гамма-глутамил-трансфераза
ГТП — гамма-глутамил-транспептидаза
ГК = ГКС — глюкокортикоиды = глюкокортикостероиды
ГМГ-КоА — 3-гидроксиз-3-метилглутарил коэнзим А
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон
ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Да — Дальтон
дАД — диастолическое артериальное давление
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы
дес.ложка — десертная ложка
ДМВ-терапия — метод физиотерапии, основанный на лечебном воздействии электромагнитного поля дециметрового диапазона на организм человека
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
др. — другие
ДЦП — детский церебральный паралич
ЕД — единица действия
ЕД (FIP) — единица действия, установленная Международной федерацией фармацевтики (Federation International Pharmaceutical)
ЕД ЕФ — единица действия по Европейской фармакопее
ЕИК — единица инактивации кининогенонов
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкин
кг — килограмм
КИЕ — калликреиновая ингибирующая единица
ккал — килокалория
КоА — кофермент А
КОЕ — колониеобразующая единица
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КПД — коэффициент полезного действия
КФК — креатинфосфокиназа
КСС — кислотнo-щелочное состояние
л — литр
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛГРГ — лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон
ЛД₅₀ — средняя летальная доза
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЕ — липаземическая единица
лор — оториноларингология
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛС — лекарственное средство
ЛТ — лейкотриены
ЛТГ — лютеотропный гормон
м — метр
м² — метр квадратный
м³ — метр кубический
МАО — моноаминоксидаза
мг — миллиграмм
мг% — миллиграмм-процент
МЕ — международная единица
мес — месяц
мин — минута
мкг — микрограмм
мкл — микролитр
мкмоль — микромоль
МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза
мл — миллилитр
млн — миллион
млрд — миллиард
мм — миллиметр
мм рт. ст. — миллиметр ртутного столба
мм² — миллиметр квадратный
мм³ — миллиметр кубический
ммоль — миллимоль
МНН — международное непатентованное наименование
МНО — международное нормализованное отношение
МПК — минимальная подавляющая кон-
 центрация (син. минимальная бактери-
 остатическая концентрация)
МРДЧ — максимальная рекомендуемая
 доза для человека
МРТ — магнитно-резонансная томография
мэкв — миллиэквивалент
н. — нормальность
нг — нанограмм
НД — нормативная документация
нед — неделя
НПВС = НПВП — нестероидные противо-
 воспалительные средства = нестероид-
 ные противовоспалительные препараты
об.% — объемный процент
ОПСС — общее периферическое сопротив-
 ление сосудов
ОРВИ — острая респираторная вирусная
 инфекция
ОРЗ — острое респираторное заболевание
осмоль/кг — осмоляльность

осмоль/л — осмолярность
ОЦК — объем циркулирующей крови
п/к — подкожно
ПАБК — парааминобензойная кислота
ПАВ — поверхностно-активные вещества
ПАСК — парааминосалициловая кислота
ПВ — протромбиновое время
ПВДХ — поливинилиденхлорид
ПВП — поливинилпирролидон
ПВХ — поливинилхлорид
пг — пикограмм
ПГ — простагландин
ПККН — Постоянный комитет по контро-
 лю наркотиков
пмоль — пикомоль
ПНЖК — полиненасыщенная жирная кис-
 лота
ПСА — простатспецифический антиген
ПУВА-терапия — общая/локальная фото-
 химиотерапия
ПФОС — перфторанорганические соеди-
 нения
ПЭ — полиэтилен
ПЭВД — полиэтилен высокого давления
ПЭВП — полиэтилен высокой плотности
ПЭНД — полиэтилен низкого давления
ПЭНП — полиэтилен низкой плотности
ПЭТ — полиэтилентерефталат
РААС — ренин-ангиотензин-альдостеро-
 новая система
РНК — рибонуклеиновая кислота
РТГА — реакция торможения гематглюти-
 нации
с — секунда
с. — страница
сАД — систолическое артериальное давле-
 ние
САКАП — сополимер акриловой кислоты
 с аллиловым эфиром пентаэритрита
СИОЗН — селективные ингибиторы об-
 ратного захвата норадреналина
СИОЗС — селективные ингибиторы об-
 ратного захвата серотонина
СИОЗСН — селективные ингибиторы об-
 ратного захвата серотонина и норадрена-
 лина
см — сантиметр
см. — смотри
см² — сантиметр квадратный
см³ — сантиметр кубический
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретенного имму-
 нодефицита

ССС — сердечно-сосудистая система

ст.ложка — столовая ложка

СТГ — соматотропный гормон

сут — сутки

т.д. — так далее

т.е. — то есть

т.к. — так как

т.н. — так называемый

т.о. — таким образом

т.п. — тому подобное

тел. (tel.) — телефон

ТГГ — тиреотропный гормон

ТУ — технические условия

УВЧ — ультравысокие частоты

уд./мин — удар в минуту

УЕ — условная единица

УЗИ — ультразвуковое исследование

УФ — ультрафиолетовое

ФАТ — фактор, активирующий тромбоциты

ФДЭ — фосфодиэстераза

ФНО — фактор некроза опухоли

ФС — фармакопейная статья

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ХГ — хорионический гонадотропин

ХЕ — хлебная единица

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН — хроническая почечная недостаточность

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

цАМФ — циклический аденозинмонофосфат

цГМФ — циклический гуанидинмонофосфат

ЦМВ — цитомегаловирус

ЦНС — центральная нервная система

ЦОГ — циклооксигеназа

ч — час

ч. — часть

ч.ложка — чайная ложка

ЧМТ — черепно-мозговая травма

ЧСС — частота сердечных сокращений

шт. — штук

ЩФ — щелочная фосфатаза

ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭКГ — электрокардиограмма, электрокардиография

ЭЭГ — электроэнцефалография, электроэнцефалограмма

AUC — площадь под кривой «концентрация — время»

AV — атриовентрикулярный

BAN — наименование лекарственного средства, принятое в Великобритании

BANM — наименование лекарственного средства (модифицированное), принятое в Великобритании

BP — Фармакопея Великобритании

C_{max} — максимальная концентрация

C_{min} — минимальная концентрация

C_{ss} — равновесная концентрация

Cl — клиренс

CYP1A1/2 — изофермент цитохрома P450

CYP1A2 — изофермент цитохрома P450

CYP2A6 — изофермент цитохрома P450

CYP2C — изофермент цитохрома P450

CYP2C19 — изофермент цитохрома P450

CYP2C8 — изофермент цитохрома P450

CYP2C9 — изофермент цитохрома P450

CYP2D6 — изофермент цитохрома P450

CYP2D9 — изофермент цитохрома P450

CYP3A4 — изофермент цитохрома P450

CYP3A5 — изофермент цитохрома P450

CYP450 — система ферментов цитохрома P450

DAC — наименование лекарственного средства, принятое в Германии

DCF — наименование лекарственного средства, принятое во Франции

Ig — иммуноглобулин

JAN — наименование лекарственного средства, принятое в Японии

NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

pH — водородный показатель

Ph. Eur. — Европейская Фармакопея

q.s. — в достаточном количестве

QRS — первая фаза желудочкового комплекса, отражающая процесс деполяризации желудочков

QT — продолжительность желудочкового комплекса, отражающая длительность электрической систолы желудочков

T_{1/2} — период полувыведения

T_{max} — время достижения максимальной концентрации (C_{max})

Tx — тромбосан

USAN — наименование лекарственного средства, принятое в США

USP — Фармакопея США

V_d — объем распределения

V_{ss} — объем распределения в равновесном состоянии

WPW-синдром — синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта

Ха-фактор — десятый активированный фактор коагуляции крови

$^{\circ}\text{C}$ — градус Цельсия

‰ — промилле

* — при НДВ: название ВОЗ; при названии нозологической группы: расширение МКБ в РЛС

5-НТ — серотонин

✱ — препарат безрецептурного отпуска

БАД — средство, зарегистрированное как БАД



— лекарственное средство, включенное в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации



— лекарственное средство, включенное в списки Сильнодействующих и ядовитых веществ

in vitro — процесс или реакция в искусственной среде (в пробирке)

in vivo — процесс или реакция в живом организме

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕННЫХ НАИМЕНОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ИХ РАСШИФРОВКОЙ

Гран. д/р-ра для приема внутрь — гранулы для приготовления раствора для приема внутрь
Драже раствор./кишечн. — драже кишечнорастворимое

Капли д/приема внутрь гомеопат. — капли для приема внутрь гомеопатические
капс. — капсулы

капс. для п/к введ. пролонг. — капсула для подкожного введения пролонгированного действия

капс. пролонг. — капсулы пролонгированного действия

капс. раствор./кишечн. — капсулы, растворимые в кишечнике

капс. с модиф. высвоб. — капсулы с модифицированным высвобождением

капс. тверд. — капсулы твердые

конц. д/р-ра для в/в введ. — концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения

конц. д/р-ра для в/в и в/плевральн. введ. — концентрат для приготовления раствора для внутривенного и внутривидеального введения

конц. д/р-ра для в/в и в/полост. введ. — концентрат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

конц. д/р-ра для внутрисосуд. и внутрипузырн. введ. — концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения

конц. для р-ра д/инф. — концентрат для приготовления раствора для инфузий

конц. для р-ра д/инф. и внутривидеальн. введ. — концентрат для приготовления раствора для инфузий и внутривидеального введения

Лиоф. д/внутрисосуд. и внутримышечн. р-ра — лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутримышечного введения

лиоф. д/внутрисосуд. и внутримышечн. введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутримышечного введения

лиоф. д/р-ра д/ин. — лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим. — лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения

лиоф. д/р-ра д/инф. — лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

лиоф. д/р-ра для в/в введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

лиоф. д/р-ра для в/в и п/к введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

лиоф. д/р-ра для в/м и п/к введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения

лиоф. д/р-ра для внутрисосуд. введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого введения

лиоф. д/р-ра для интраназ. введ. — лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения

лиоф. д/р-ра для интраназ. введ. — лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения

лиоф. д/р-ра для п/к введ. — лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

лиоф. д/сусп. д/внутрипузырн. введ. — лиофилизат для приготовления суспензии для внутрипузырного введения

лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. — лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия

лиоф. д/сусп. для в/м и п/к введ. пролонг. — лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия

лиоф. д/сусп. для п/к введ. — лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения

Мазь д/наружн. прим. гомеопат. — мазь для наружного применения гомеопатическая
маска д/лица и шеи — маска для лица и шеи
мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг. — микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия

Пор. — порошок

пор. д/конц. для р-ра д/инф. — порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

пор. д/р-ра ваг. — порошок для приготовления вагинального раствора

- пор. д/р-ра для в/в введ.** — порошок для приготовления инъекционного раствора для внутривенного введения
- пор. д/р-ра для в/в и в/м введ.** — порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
- пор. д/р-ра для в/м введ.** — порошок для приготовления инъекционного раствора для внутримышечного введения
- пор. д/р-ра для приема внутрь** — порошок для приготовления раствора для приема внутрь
- пор. д/сусп. для приема внутрь** — порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
- пор. для приема внутрь** — порошок для приема внутрь
- пор. для приема внутрь и наружн. прим.** — порошок для приема внутрь и наружного применения
- пор. для р-ра д/ин.** — порошок для приготовления раствора для инъекций
- пор. для р-ра д/инф.** — порошок для приготовления раствора для инфузий
- Р-р д/ваг. примен.** — раствор для вагинального применения
- р-р д/ин.** — раствор для инъекций
- р-р д/ин. масл.** — раствор для инъекций масляный
- р-р д/инф.** — раствор для инфузий
- р-р д/инф. концентрис.** — раствор для инфузий концентрированный
- р-р д/местн. прим.** — раствор для местного применения
- р-р для в/в введ.** — раствор для внутривенного введения
- р-р для в/в введ. и перфуз.** — раствор для внутривенного введения и перфузии
- р-р для в/в и в/м введ.** — раствор для внутривенного и внутримышечного введения
- р-р для в/в и п/к введ.** — раствор для внутривенного и подкожного введения
- р-р для в/м введ.** — раствор для внутримышечного введения
- р-р для в/м введ. масл.** — раствор для внутримышечного введения масляный
- р-р для в/м и околоуст. введ. гомеопат.** — раствор для внутримышечного и околоустного введения гомеопатический
- р-р для в/м и п/к введ.** — раствор для внутримышечного и подкожного введения
- р-р для приема внутрь** — раствор для приема внутрь
- Смесь д/энтеральн. питан.** — смесь для энтерального питания
- смесь жидк.** — смесь жидкая
- смесь сух.** — смесь сухая
- спрей наз. доз.** — спрей для назального применения дозированный
- супп.** — суппозитории
- супп. ваг./рект.** — суппозитории для вагинального или ректального применения
- супп. рект.** — суппозитории для ректального применения
- сусп. для в/м введ.** — суспензия для внутримышечного введения
- сусп. для в/м и в/сустав. введ.** — суспензия для внутримышечного и внутрисуставного введения
- сусп. для приема внутрь** — суспензия для приема внутрь
- Табл.** — таблетки
- табл. гомеопат.** — таблетки гомеопатические
- табл. д/рассас.** — таблетки для рассасывания
- табл. жев.** — таблетки жевательные
- табл. п.о.** — таблетки, покрытые оболочкой
- табл. п.о. раствор./кишечн.** — таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
- табл. п.п.о.** — таблетки, покрытые пленочной оболочкой
- табл. п.п.о. пролонг.** — таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой
- табл. п.с.о.** — таблетки, покрытые сахарной оболочкой
- табл. пролонг.** — таблетки пролонгированного действия
- трава измельч.** — трава измельченная
- ТТС** — трансдермальная терапевтическая система
- Эмульс. д/инф.** — эмульсия для инфузий

ПРОИЗВОДИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Указатель содержит информацию о производителях лекарственных средств, применяемых в онкологии и онкогематологии, или их представителях в России. Приведены сокращенное русское наименование производителя, адрес в России и список препаратов, описания которых размещены в Главе 2 данного выпуска **Доктора**.

Все сведения (логотип, адресные данные, адрес сайта в Интернете, телефоны, факсы, e-mail), помещенные в эту главу, согласованы с производителем.



Адиком ООО (Россия)

117342, Москва, просп. Севастопольский, 56/40, стр. 1, комн. 23
тел.: +7 (495) 961-36-25
e-mail: info@adikom.msk.ru
www.adikom.msk.ru

АКНОМИД Д® (р-р для в/в введ. и перфуз.) 45, 138



Амфита ЗАО (Россия)

Россия, 115054, Москва, Стремянный пер., 38
Производство: Россия, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, стр.1
Тел./факс: (495) 258-32-77
e-mail: info@amfita.ru
www.amfita.ru

БИФИДУМ-МУЛЬТИ®-1 (капс.; пор.) 77

БИФИДУМ-МУЛЬТИ®-2 (капс.) 77

БИФИДУМ-МУЛЬТИ®-3 (капс.) 77

НОРМОСПЕКТРУМ® ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ (капс.) 268

НОРМОСПЕКТРУМ® ДЛЯ ДЕТЕЙ (капс.; пор.) 271



Астеллас Фарма Юроп Б.В.

В России:

109147, Москва, ул. Марксистская, 16, «Мосаларко Плаза-1», бизнес-центр, 3-й этаж
тел.: (495) 737-07-56/55
факс: (495) 737-07-54/57/58
e-mail: reception.MoscowOffice@ru.astellas.com

МИКАМИН® (лиоф. д/р-ра д/инф.) 226, 234



150 Years
Science For A Better Life

Байер ХелсКэр АГ (Германия)

В России:

ЗАО «Байер»
107113, Москва, ул. 3-я Рыбинская, 18, стр. 2
тел.: (495) 231-12-00
факс: (495) 231-12-02
www.bayerhealthcare.ru

Bayer HealthCare, входящая в состав концерна Bayer AG, является одной из ведущих

инновационных компаний мира в сфере разработки и производства лекарственных средств и товаров для здравоохранения. Штаб-квартира компании находится в Левенкузене (Levetkusen), Германия. Деятельность субконцерна сосредоточена в таких областях как «Фармацевтика», «Препараты безрецептурного отпуска», «Диагностическая и интервенционная радиология», «Лечение и экспресс-диагностика диабета» и «Здоровье животных».

Цель Bayer HealthCare — создавать и производить инновационные препараты, способствующие улучшению состояния здоровья людей и животных во всем мире. Препараты Bayer HealthCare улучшают здоровье и качество жизни, помогая диагностировать, предупреждать и лечить заболевания

Байер Фармасьютикалс АГ (Германия)

Подразделение компании
«Байер ХелсКэр АГ»
(Германия)

«Bayer HealthCare Pharmaceuticals» — фармацевтическое подразделение «Bayer HealthCare AG» — реализует свою продукцию более чем в 100 странах. Продукция компании, поставляемая в Россию, полностью состоит из оригинальных препаратов. На протяжении многих десятилетий она заслуженно пользуется высокой репутацией благодаря неизменному качеству, терапевтической эффективности и максимальной безопасности. Компания «Bayer HealthCare Pharmaceuticals» специализируется на следующих областях медицины, в которых достигнут значительный прогресс: сердечно-сосудистые заболевания и гематология, онкология, офтальмология, женское здоровье, диагностическая визуализация.

АНДРОКУР® ДЕПО (р-р для в/м введ. масл.)	50, 406
АНДРОКУР® (табл.)	50, 406
БОНЕФОС® (капс.; конц. д/р-ра для в/в введ.; табл. п.п.о.)	79, 208
ГАДОВИСТ® (р-р для в/в введ.)	116
НЕКСАВАР® (табл. п.п.о.)	256, 335



БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп (Германия)

В России:

123317, Москва, Пресненская наб., 10
БЦ «Башня на Набережной» блок Б
тел.: (495) 785-01-00
факс: (495) 785-01-01
e-mail: info@berlin-chemie.ru; marketing@berlin-chemie.ru
www.berlin-chemie.ru

ДЕКСАЛГИН® (р-р для в/в и в/м введ.)	138, 148
ДЕКСАЛГИН® 25 (табл. п.п.о.)	143, 148
ЦИБОР® 2500 (р-р для п/к введ.)	65, 396
ЦИБОР® 3500 (р-р для п/к введ.)	65, 401



Bionorica®

Бионорика СЕ (Германия)

Kerschsteinerstr. 11-15 92318
Neumarkt, Germany
tel.: 0049 9181 231-90
fax: 0049 9181 231-265

В России:

119619, Москва, 6-я ул. Новые сады, 2, корп. 1
тел./факс: (495) 502-90-19
факс: (495) 502-90-19
e-mail: bionorica@bionorica.ru
www.bionorica.ru

BIONORICA SE, the phytoneering company — известная немецкая фармацевтическая фирма, специализирующаяся в области фитотерапии и гомеопатии. В 1933 году Йозеф Попп организовал лабораторию для изучения и производства натуральных лекарственных средств. За прошедшие с этого времени годы небольшая лаборатория трансформировалась в мощное фармацевтическое производство, располагающее собственными плантациями и солидной научно-исследовательской базой.

Неизменный принцип компании заключается в том, чтобы ни один препарат не выходил на рынок до тех пор, пока его эффективность не будет доказана соответствующими испытаниями. Изыскания компании последовательно осуществляются в направлении развития фитотерапевтических активных субстанций относительно к клиническому применению. Также пристальное внимание уделяется аналитическому, фармакологическому и клиническому изучению растений, которые до сих пор не использовались в лечебных целях. Путь, избранный БИОНОРИКОЙ — использование ресурсов природы в лечебных целях, — это путь будущего.

Последовательность и результативность работы компании БИОНОРИКА СЕ делают это предприятие, возглавляемое профессором, доктором естественных наук Михаэлем Поттом, настоящим лидером мировой фитомедицины.

БИОНОРИКА СЕ не только владеет патентами на производство своих оригинальных препаратов, но и разрабатывает новые лекарства растительного происхождения. Важное направление работы компании — клиническое изучение растительных препаратов и расширение показаний к их применению.

Философия компании БИОНОРИКА СЕ на сегодняшний день выражается в термине «Фитониринг» (от «фито» и «инжиниринг»). Это новое направление в фармакологических исследованиях БИОНОРИКИ.

Задача данного направления — с помощью самых современных научных методов выявлять высокоэффективные действующие вещества растений и на их основе разрабатывать и производить новые лекарственные препараты. Для БИОНОРИКИ важна преемственность традиции и развитие рационального подхода в фитотерапии. Фитониринг — движение к этой цели.

Препараты компании БИОНОРИКА СЕ — это современные лекарственные средства на растительной основе. Поэтому именно фитопрепараты БИОНОРИКИ все чаще становятся лекарствами первого выбора у пациентов, врачей и фармацевтов. Этот успех обязывает фирму не останавливаться на достигнутом. В концепции Фитониринга реализуется убеждение, что из хорошего надо делать лучшее.

МАСТОДИНОН® (капли для приема внутрь; табл.) 224



Biotest

From Nature for Life

Биотест Фарма (Германия)

В России:

119334, Москва,
ул. Вавилова, 5, корп. 3, офис 403
тел./факс: (495) 723-72-52
e-mail: biotest-rus@concord.ru
www.biotest.de
www.biotestpharma.ru

ИНТРАТЕКТ (р-р д/инф.). 180



VALENTA

Валента Фармацевтика (Россия)

Центральный офис:

119530, Москва,
ул. Генерала Дорохова, 18, корп. 2
тел.: (495) 933-12-68, 933-60-80
факс: (495) 933-60-81

РУМИКОЗ® (капс.). 185, 329



ГЕДЕОН РИХТЕР

Гедеон Рихтер (Венгрия)

Н-1103, Венгрия, Будапешт, ул. Дьем,
рей 19-21
тел.: (361) 431-40-00
факс: (361) 260-66-50

В России:

119049, Москва, 4-й Добрынинский
пер., 8
тел.: (495) 987-15-55
факс: (495) 987-15-56
e-mail: centr@g-richter.ru
www.g-richter.ru

БЕРОШПИРОН (капс.; табл.)	105, 337
КАЛУМИД® (табл. п.п.о.)	65, 185
МИКОСИСТ® (капс.; р-р д/инф.)	234, 381
ЭСМИЯ® (табл.)	355, 427



Д-р Редди`с Лабораторис Лтд. (Индия)

В России:

115035, Москва,
Овчинниковская наб., 20, стр. 1
тел.: (495) 795-39-39, 783-29-01
факс: (495) 795-39-08
e-mail: inforus@drreddys.com
www.drreddys.ru

ОМЕЗ® (капс. раствор./кишечн.)	290, 294
--------------------------------	----------



ДИЖАФАРМ (Россия)

352631, Краснодарский край,
г. Белореченск, ул. Красная, 27Ж
ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО:
129515, Москва,
ул. Академика Королева, 8, корп. 1
тел.: (495) 971-70-19
e-mail: dijav@mail.ru
www.milife.ru

Региональные представители:

Благовещенск Амурской обл. —
тел.: (4162) 52-43-31
Брянск — тел.: (4832) 69-18-74
Волгоград — тел.: (8442) 23-04-94
Ижевск — тел.: (3412) 58-97-76,
58-70-63, 58-70-74

Иркутск — тел.: (3952) 20-12-08
Калининград — тел.: (4012) 21-97-91
Калуга — тел.: (4842) 56-03-14
Краснодар — тел.: (8612) 68-48-85,
65-97-10
Майкоп — тел.: (87722) 4-50-07
Нижний Новгород —
тел.: (8312) 34-32-08
Новосибирск — тел.: (3832) 33-38-20
Омск — тел.: (3812) 25-13-42,
25-06-34
Ростов-на-Дону —
тел.: (8632) 91-30-63
Санкт-Петербург —
тел.: (812) 317-91-75
Томск — тел.: (3822) 41-89-45
Тюмень — тел.: (3452) 20-41-47,
20-03-92
Чита — тел.: (3022) 41-02-17

МИЛАЙФ+СЕЛЕН (капс.)	242
МИЛАЙФ+ЯНТАРЬ (капс.)	242
МИЛАЙФ® (капс.)	242
МИЛАЙФ® (пор. для приема внутри и наружн. прим.; табл.)	242



Лаборатории Сервьё (Франция)

В России:

Представительство АО
«Лаборатории Сервьё»
115054, Москва, Павелецкая пл., 2,
стр. 3
тел.: (495) 937-07-00
факс: (495) 937-07-01

Ведущая независимая компания «Сервьё» — вторая по величине французская фармацевтическая компания в мире — представлена в 140 странах на 5 континентах. Оборот компании в 2011 году составил 3,9 млрд. евро. 90% продаж компании осуществляется за пределами Франции. Более 25% торгового оборота инвестируется в исследования и разработку новых препаратов. 798 млн. упаковок было произведено в 2011 году. Вклад в экспорт Франции: 29% сальдо тор-

гового баланса Франции в фармацевтическом секторе. В декабре 1995 года компания расширила свое влияние, присоединив EGIS, вторую по величине фармацевтическую компанию Венгрии. Количество сотрудников компании «Сервье» в мире — 20000 человек, из них 3000 — занимаются научно-исследовательской деятельностью.

Портфолио компании «Сервье» на российском рынке — 18 препаратов — сосредоточено на лечении в первую очередь хронических заболеваний. Большинство препаратов таблетированные. Они предназначены для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая венозная недостаточность); сахарного диабета; нейропсихических расстройств (депрессии, болезнь Паркинсона, нарушения памяти и внимания); а также остеопороза и респираторных заболеваний.

Распределение терапевтических классов в портфеле Сервье

51% — сердечно-сосудистые заболевания; 19% — хронические заболевания вен; 17% — респираторные заболевания; 8% — сахарный диабет; 4% — нейропсихиатрия; 1% — остеопороз; 0,2% — онкологические заболевания.

Кардиология:

Престариум А (периндоприла аргинин); Престанс (периндоприла аргинин + амлодипин); Арифон (индапамид 2,5 мг); Арифон ретард (индапамид 1,5 мг); Нолипрел А (периндоприла аргинин + индапамид); Нолипрел А форте (периндоприла аргинин + индапамид); Нолипрел А Би-форте (периндоприла аргинин 10 мг + индапамид 2,5 мг); Кораксан (вабрадин); Предуктал МВ (триметазидин 35 мг).

Эндокринология:

Диабетон МВ (гликлазид 60 мг).

Онкология:

Мюстофоран (фотемустин).

Ревматология:

Бивалос (стронция ранелат).

Флебология:

Детралекс (микроиницированная флавоноидная фракция).

Лор-патология:

Биопарокс (фузафунгин); Эреспал (фенспирид).

Неврология и психиатрия:

Вальдоксан (агомелатин 25 мг); Проноран (пирибедил 50 мг).

С целью развития представительской деятельности филиала компании «Сервье» в России, отвечающей на потребности российского здравоохранения, в 2003 году исследовательская группа «Сервье» приняла решение о строительстве собственного фармацевтического завода «Сердикс» в Софьино, на юге Московской области.

В настоящее время «Сердикс» представляет собой современный завод, где все производственные процессы осуществляются на высокотехнологичном оборудовании и соответствуют стандартам «Надлежащей производственной практики» — GMP (Good Manufacturing Practice).

Основная задача завода «Сердикс»:

- производство всех препаратов компании «Сервье» в России;
- развитие высокого уровня конкурентоспособности;
- сохранение лидерства в соблюдении стандартов GMP.

МЮСТОФОРАН® (пор. для р-ра д/ин.) 251, 381

medac

Медак (Германия)

Theaterstrasse 6, D-22880, Wedel Ger, many

www.medac.de

Официальный представитель в России

ООО «Тируфарм»

121087, Москва, ул. Барклай, д.6, стр.

5, оф.417

тел.: (495) 971-32-91

тел./факс: (495) 258-68-94

www.tirupharm.ru

medac GmbH — частная фармацевтическая компания, основанная в 1970 г. в Гамбурге (Германия). Компания специализируется на выпуске инновационных и оригинальных лекарственных средств, а также высококачественных дженериков. Препараты фирмы **medac** зарегистрированы и продаются более чем в 70 странах мира, в т. ч. в Германии, Великобритании, Италии, Франции, Австрии, Бельгии, Скандинавских странах и др.

ООО «Тируфарм» с 2005 г. эксклюзивно представляет компанию **medac GmbH** на территории РФ, Республики Беларусь, Республики Молдова, Узбекистана и на территории Кавказского региона. Сфера деятельности компании — регистрация, маркетинг, проведение клинических испытаний и организация продаж лекарственных средств специальной терапевтической группы. Сегодня на территории РФ зарегистрированы и продаются следующие препараты компании **medac GmbH**: Аспарагиназа медак, Винорелбин медак, Гемцитабин медак, Гидроксикарбамид медак, Дакарбазин медак, Иринотекан медак, Ломустин медак, Методжект, Натриофолин медак, Оксалиплатин медак, Онкаспар, Памидронат медак, Треосульфам медак, Урокиназа медак, Уро-БЦЖ медак, гель-пленка для профилактики ладонно-подошвенного синдрома «Элима».

ГЕЛЬ-ПЛЕНКА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОГО СИНДРОМА

«ЭЛИМА» (гель-пленка) 123



Мукус Фарма ГмбХ и Ко. КГ (Германия)

В России:

Представительство
в Санкт-Петербурге:
191186, Санкт-Петербург,
ул. Миллионная, 11
тел.: (812) 315-92-95
факс: (812) 314-02-62
e-mail: mucos@mucos.ru
www.mucos.ru

Представительство в Москве:
121059, Москва, ул. Киевская, 14
тел.: (495) 231-27-31
e-mail: msk@mucos.ru

ВОЕБЭНЗИМ (табл. п.о. рас, твор./кишечн.) 109



НПО ПЕТРОВАКСФАРМ

Препараты будущего – сегодня

Петровакс Фарм НПО (Россия)

Для корреспонденции:
Россия, 117587, Москва,
ул. Днепронетровская, 2, В4/4
тел./факс: (495) 984-27-53
e-mail: info@petrovax.ru.
www.petrovax.ru

ПОЛИОКСИДОНИЙ®

(лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим.; супп. ваг./рект.; табл.) . . . 45, 298



ROBERT'S
HEALTHCARE

Робертс Хелскеар ООО (Россия)

Эксклюзивный импортер и дистрибьютор в России
ООО «Робертс Хелскеар (РУС)»
119361, Москва, Мичуринский
просп., 80
тел. многоканальный (Москва):
(495) 225-42-02
тел./факс (Санкт-Петербург):
(812) 365-99-91
тел. по России: (800) 100-42-02
e-mail: info@roberts.ru
www.roberts.ru

КАПОСОЛ® РАСТВОР СОЛЕВОЙ

ГИПЕРНАСЫЩЕННЫЙ ДЛЯ ПОЛОСКАНИЯ

ПОЛОСТИ РТА (р-р д/местн. прим.) 189



SANDOZ

Сандоз ЗАО (Россия)

Представительство в России
ЗАО «Сандоз»
123317, Москва, Пресненская наб., 8,
стр. 1, комплекс «Город столиц»
тел.: (495) 660-75-09
факс: (495) 660-75-10
e-mail: Sandoz.Russia@sandoz.com

БИНОКРИТ® (р-р для в/в и п/к введ.)	65, 414
ЗАРСИО (р-р для в/в и п/к введ.)	167, 367
КЕТОНАЛ® (капс.; р-р для в/в и в/м введ.; супп. рект.; табл. п.п.о.; табл. пролонг.)	195, 207
КЕТОНАЛ® ДУО (капс. с мо, диф. высвоб.)	204, 207
ОРТАНОЛ® (капс.)	294, 295
ФЕРРУМ ЛЕК® (р-р для в/м введ.; сироп; табл. жев.)	161, 361



SANOFI

САНОФИ-АВЕНТИС

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

В России:

125009, Москва, ул. Тверская, 22
тел.: +7 (495) 721-14-00
факс: +7 (495) 721-14-11
www.sanofi-aventis.ru

ГРАНОЦИТ® 34 (лиоф. д/р-ра для в/в и п/к введ.)	132, 208
ДЖЕВТАНА® (конц. для р-ра д/инф.)	148, 185
ТАКСОТЕР® (конц. для р-ра д/инф.)	161, 337
ФЛУДАРА® (лиоф. д/р-ра для в/в введ.; табл. п.п.о.)	376, 381
ЭЛОКСАТИН® (конц. для р-ра д/инф.)	273, 406



Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорейшн (США)

В России:

Представительство корпорации Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорейшн (США)
125047, Москва,
ул. 1-я Тверская-Ямская, 21

Бизнес-центр «Four Winda Plaza»,
2-й этаж
тел.: +7 495 777-6-555
факс: +7 495 213-09-39/49

БАЙДАЗА (лиоф. д/супп. п/к введ.)	45, 97
РЕВЛИМИД (капс.)	208, 307



Сотекс ФармФирма (Россия)

Россия, 115201, Москва
Каширское шоссе, 22, корп. 4, стр. 7
тел.: +7(495) 231-15-12
факс: +7(495) 231-15-09

ЛИКФЕРР100® (р-р для в/в введ.)	162, 208
НЕМУЛЕКС® (гран. д/супп. для приема внутрь)	264, 268
ОКТРЕТЕКС® (р-р для инф. и п/к введ.)	274, 284
ФЛАМАКС® (р-р для в/в и в/м введ.)	207, 372
ЭРАЛЬФОН® (р-р для в/в и п/к введ.)	414



Такеда Фармасьютикалс

В России:

Офис в Москве:
119048, Москва,
ул. Усачева, 2, стр. 1, Бизнес-Центр
«Фьюжн-Парк»
тел.: (495) 933-55-11(5226)
моб.: +7 916-757-92-32
www.nycomed.ru

МАЛЬТОФЕР® (капли для приема внутрь; р-р для в/м введ.; р-р для приема внутрь; сироп; табл. жев.)	161, 218
--	----------

МАЛЬТОФЕР® ФОЛ (табл. жев.)	162, 222
ТИРОЗОЛ® (табл. п.п.о.)	341, 345
ФЕРИНЖЕКТ® (р-р для в/в введ.)	162, 356
ЭУТИРОКС® (табл.)	208, 434



Тева (Израиль)

В России:

119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2
 Бизнес-Центр «Конкорд», сектор А, эт. 3, сектор Б, эт. 8
 тел.: (495) 644-22-34
 факс: (495) 644-22-35/36
www.teva.ru

ХИЛАК® ФОРТЕ (капли для приема внутрь)	394
---	-----



**Ф А Р М
С И Н Т Е З**

Фарм-Синтез ЗАО (Россия)

115419, Москва, 2-й Рошинский пр., 8
 тел.: (495) 796-94-33
 факс: (495) 796-94-34
 e-mail: info@pharm-sintez.ru

БУСЕРЕЛИН (спрей наз. доз.)	90
БУСЕРЕЛИН-ДЕПО (лиоф. д/сusp. для в/м введ. про, лонг.)	90, 93
ОКТРЕОТИД, 111 IN (лиоф. д/р-ра для в/в введ.)	274, 298
ОКТРЕОТИД-ДЕПО (лиоф. д/сusp. для в/м введ. про, лонг.)	274, 276
РЕЗОРБА (лиоф. д/р-ра д/инф.)	180, 321
РЕЗОСКАН, 99MTC (лиоф. д/р-ра для в/в введ.)	180, 327



Фарма Био

Фарма-Био ООО (Россия)

117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
 тел.: +7 (499) 724-81-00
 факс: +7 (499) 793-50-88
 e-mail: emelyanova@pharmabio.ru
www.pharmabio.ru

ТИМОДЕПРЕССИН®

(р-р для в/м введ.; спрей наз. доз.) 341

FERRING

PHARMACEUTICALS

Ферринг Фармасетикалз

В России:

ООО «Ферринг Фармасетикалз»
 115054, Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 4
 тел.: (495) 287-03-43
 факс: (495) 287-03-42
 e-mail: info@ferring.ru

ФИРМАГОН (лиоф. д/р-ра

для п/к введ.) 138, 367



Хайгланс Лабораториз (Индия)

Представительство в РФ, странах СНГ и Балтии
 Офис: 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 13а, стр. 3
 тел./факс: (495) 940-33-96, 940-33-97, 940-33-98
 e-mail: rus@higlance.ru
www.higlance.ru

ХАЙЛЕФЛОКС

(табл. п.п.о.) 208, 381



Хеель (Германия)

В России:

109029, Москва, ул. Нижегородская, 32,
стр. 3
тел./факс: (495) 913-84-97, 737-32-60
e-mail: info@arnebia.ru
www.arnebia.ru

ТРАУМЕЛЬ® С (капли

д/приема внутрь гомеопат.;
мазь д/наружн. прим. гомео,
пат.; р-р для в/м и окологуст.
введ. гомеопат.; табл. д/рас,
сас.) 350



ШТАДА СНГ (Россия)

603950, Нижний Новгород,
ул. Салганская, 7
тел.: +7 (831) 278-80-88
факс: +7 (831) 430-72-13
Московское представительство
STADA CIS:
119017, Москва, ул. Б. Ордынка, 44,
стр. 4
тел.: +7 (495) 797-31-10
факс: +7 (495) 797-31-11
www.stada.ru

STADA CIS — российский холдинг в составе международного концерна STADA Arzneimittel AG, одного из мировых лидеров среди производителей непатентованных лекарственных средств — дженериков.

На сегодняшний день продуктовый портфель STADA CIS включает более 150 наименований лекарственных средств различных АТС-классов и форм выпуска, произведенных ведущими российскими и международными фармкомпаниями — НИЖФАРМ, МАКИЗ-Фарма, STADA AG, Hemofarm A.D и Grünenthal.

При формировании портфеля холдинг STADA CIS уделяет приоритетное внимание препаратам в таких социально значимых областях медицины, как кардиология, профилактика и лечение ВИЧ/СПИД, неврология, гинекология, урология и другие.

Всепроизводствен ныеплощадки холдинга соответствуют международным стандартам GMP. Система менеджмента качества и окружающей среды сертифицированы по международным стандартам ИСО 9001:2008 и ИСО 14001:2004.

БАКТИСТАТИН® (капс.) 63
ЗАЛДИАР (табл. п.о.) 162, 298
ЭРМИТАЛЬ (капс. рас,
твор./кишечн.) 298, 424



Эбботт Лэбораториз (США)

В России:

125171, Москва, Ленинградское шоссе,
16а, стр. 1, Бизнес Центр Метрополис
тел.: +7 (495) 258-42-80
факс: +7 (495) 258-42-81
141400, Московская обл., г. Химки, ул.
Ленинградская, владен. 39, стр. 5,
Химки Бизнес Парк
тел.: +7 (495) 258-42-70
факс: +7 (495) 258-42-71

ГЕПТРАЛ® (лиоф. д/р-ра для
в/в и в/м введ.; табл. п.о. рас,
твор./кишечн.) 45, 128



ЭГИС ОАО Фармацевтический завод (Венгрия)

H-1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38,
Hungary
tel.: (36 1) 803-55-55
fax: (36 1) 803-55-29

В России:

Представительство ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия), г. Москва
 121108, Москва, ул. Ивана Франко, 8
 тел.: (495) 363-39-66
 факс: (495) 789-66-31
 e-mail: moscow@egis.ru
 www.egis.ru

Век охраны здоровья

В 2013 году ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» празднует свой столетний юбилей со дня своего основания. За эти годы продуктовый портфель компании был обновлен несколько раз, но одно никогда не менялось: обязательство «ЭГИС» в сфере исследований, разработки и производства высококачественных препаратов, направленное на охрану здоровья, качества и жизни.

«ЭГИС» встретил новое тысячелетие обширным обновлением: вместе с модернизацией своих производственных фабрик, компания вышла на новые рынки и терапевтические области, расширяя продуктовый портфель новыми препаратами и увеличивая инвестиции в инновации.

На заре второго столетия в истории компании начинается новая глава: она выходит на один из самых передовых и динамичных рынков в области медицины - рынок биотехнологических препаратов.

На передовой научных исследований и разработок

Фармацевтический завод «ЭГИС» накопил 80-летний опыт в области научных исследований и разработок. Ежегодно «ЭГИС» тратит 9% от объема продаж — это более 40 млн. евро — на научные исследования и разработки, став одной из самых активно инвестирующих компаний в научно-исследовательскую деятельность среди всех промышленных предприятий в Центральной и Восточной Европе.

Согласно результатам 2011/2012 финансового года, компания получила 2822 регистрационных свидетельства, из них 2501 — за рубежом и 321 — в Венгрии. Достойные результаты в области разработок лекарственных препаратов компании «ЭГИС» были признаны и удостоены 7 престижных наград за внедрение инноваций в течение последних двух десятилетий.

В 2012 году фармацевтический завод «ЭГИС» открыл новую фармацевтическую исследовательскую лабораторию и опытный завод, построенный по последнему слову техники, а также новые аналитические исследовательские лаборатории в Будапеште и Кёрменде. Цель компании заключается в постоянно расширяющемся ассортименте препаратов, которые обеспечивают современное лечение и способствуют улучшению качества жизни пациентов, а в результате создает все условия для долгой и здоровой жизни.

От молекул до мирового рынка

Деятельность компании охватывает все звенья производственно-сбытовой фармацевтической цепочки: от исследований и разработок, производства активных фармацевтических ингредиентов и готовой продукции до продаж и маркетинга. Это позволяет компании полностью контролировать качество своей продукции на протяжении срока годности и быть более чувствительными к изменениям в рыночных условиях.

В настоящее время ассортимент продукции «ЭГИС» насчитывает 531 препарат (различных форм и дозировок), которые относятся к 137 группам препаратов и содержат 119 видов активных ингредиентов. Компания «ЭГИС» имеет филиалы и представительства в 18 странах мира, продукция продается почти в 60 странах.

СОРБИФЕР ДУРУЛЕС

(табл. п.о.) 162, 335

**Эйсай Юроп Лимитед****В России:****ООО «Эйсай»**

121099, Москва, Новинский бульв., 8,
 Бизнес-центр Лотте Плаза
 тел.: +7 (495) 580-70-26, +7 (495)
 580-70-27
 www.eisai.ru

ХАЛАВЕН

(р-р для в/в введ.) 387, 424

ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В данном перечне в алфавитном порядке представлены торговые названия препаратов, вошедшие в данный выпуск **Доктор. Онкология и гематология 2014**.

Рядом с торговыми названиями препаратов указаны их лекарственные формы, название действующего вещества (для монокомпонентных препара- тов) или комбинации действующих веществ, а для препаратов-участников **Доктор. Онкология и гематология 2014**, кроме того, и название фирмы-про- изводителя. Для каждого описанного препарата (препараты-участники) пря- мым шрифтом указан номер страницы в Главе 2.

Особенностью перечня является то, что он дополнен сведениями о препа- ратах, не участвующих в этом выпуске, но находящихся в обращении и имею- щих высокий рейтинг спроса и продаж на фармацевтическом рынке России. Эти препараты не имеют собственных описаний в Главе 2, но при наличии ин- формационной замены в виде описания препарата-синонима, указывается номер страницы соответствующего описания в Главе 2.

Отсутствие номеров страниц при торговом названии препарата в алфавит- ном перечне означает, что препарат не имеет ни собственного описания в Гла- ве 2 данного выпуска, ни информационной замены в виде описания препара- та-синонима.

5-ФТОРУРАЦИЛ-ЭБЕВЕ: р-р д/инф. кон- центрир. (*Фторурацил**)

L-АСПАРАГИНАЗА: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. (*Аспарагиназа*)

L-ТИРОКСИН: табл. (*Левоти- роксин натрия**, см. ЭУТИ- РОКС®)..... 434

L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛИН-ХЕ/ МИ: табл. (*Левотироксин нао трия**, см. ЭУТИРОКС®)..... 434

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛИН-ХЕ/ МИ: табл. (*Левотироксин нао трия**, см. ЭУТИРОКС®)..... 434

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛИН-ХЕ/ МИ: табл. (*Левотироксин нао трия**, см. ЭУТИРОКС®)..... 434

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛИН-ХЕ/ МИ: табл. (*Левотироксин нао трия**, см. ЭУТИРОКС®)..... 434

L-ТИРОКСИН-АКРИ®: табл. (*Лео вотиноксин натрия**, см. ЭУТИ, РОКС®)..... 434

L-ТИРОКСИН-ФАРМАК®: табл. (*Левотироксин натрия**, см. ЭУ, ТИРОКС®)..... 434

АБЕРГИН®: табл. (*Бромокриптин**)

АВАСТИН®: конц. для р-ра д/инф. (*Бевацио зумаб**)

АГАЛАТЕС: табл. (*Каберголин**)

АДВАГРАФ®: капс. пролонг. (*Такролимус**)

АДРИБЛАСТИН®

БЫСТРОРАСТВОРИМЫЙ: лиоф. д/внут,

рисосуд. и внутрипузырн. введ. (*Доксорубицин**)

АЗАТИОПРИН: табл. (*Азатиоприн**)

АКНОМИД Д®: р-р для в/в введ. и перфуз. (*Дактиномицин**) (*Ади- ком 000*)..... 45, 138

АЛЕКСАН: р-р д/ин. (*Цитарабин**)

АЛИМТА®: лиоф. д/р-ра д/инф. (*Пеметрекo сед**)

АЛКЕРАН®: лиоф. д/р-ра для внутрисосуд. введ., табл. п.о., табл. п.п.о. (*Мелфалан**)

АЛЛОПУРИНОЛ: табл. (*Аллопуринол**)

АЛЛОПУРИНОЛ-ЭГИС: табл. (*Аллопуриo нол**)

АЛЬДАКТОН: табл. (*Спиронол лактон**, см. ВЕРОШПИРОН) 105

АЛЬТЕВИР®: р-р д/ин. (*Интерферон альф а-2b человеческий рекомбинантный*)

АЛЬФАРОНА: лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим. (*Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный*)

АЛЬФАФЕРОН: р-р д/ин. (*Интерферон альфа**)

АМБЕН: р-р для в/в введ. (*Аминометилбенo зойная кислота*)

АМИНОВЕН: р-р д/инф. (*Аминокислоты для парентерального питания*)

АМИНОПЛАЗМАЛЬ ГЕПА: р-р д/инф. (*Аминокислоты для парентерального пио тания*)

АМИНОПЛАЗМАЛЬ Е: р-р д/инф. (Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Минералы])

АМИНОСОЛ-НЕО: р-р д/инф. (Аминокислоты для парентерального питания)

АМИНОСОЛ-НЕО Е: р-р д/инф. (Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Минералы])

АМФОЛИП: конц. для р-ра д/инф. (Амфотерицин В* [липидный комплекс])

АНАСТРОЗОЛ КАБИ: табл. п.п.о. (Анастрозол*)

АНАСТРОЗОЛ-ТЕВА: табл. п.п.о. (Анастрозол*)

АНАСТРОЗОЛ-ТЛ: табл. п.п.о. (Анастрозол*)

АНДРОКУР®: табл. (Ципротерон*)

(Bayer Pharmaceuticals AG) 50, 406

АНДРОКУР® ДЕПО: р-р для в/м введ. масл. (Ципротерон*) (Bayer Pharmaceuticals AG) 50, 406

АНТИЛИМФОЛИН: лиоф. д/р-ра д/инф. (Иммуноглобулин антигитмоцитарный)

АРАНЕСП: р-р д/ин. (Дарбэпоэтин альфа*)

АРЗЕРРА®: конц. для р-ра д/инф. (Офатумумаб*)

АРИМИДЕКС®: табл. п.п.о. (Анастрозол*)

АРОМАЗИН®: табл. п.о. (Эксеместан*)

АРТРОЗАН®: р-р для в/м введ. (Диклофенак*)

АРТРОЗИЛЕН: капс., р-р для в/в и в/м введ., супп. рект. (Кетопрофен*, см. КЕТОНАЛ®, ФЛАМАКС®) 195, 372

АРТРУМ: р-р для в/в и в/м введ., супп. рект., табл. пролонг. (Кетопрофен*, см. КЕТОНАЛ®, ФЛАМАКС®) 195, 372

АСПАРАГИНАЗА МЕДАК: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. (Аспарагиназа)

АТРИАНС: р-р д/инф. (Неларабин*)

АФИНИТОР®: табл. (Эверолимус*)

БАГОТИРОКС: табл. (Левотироксин натрия*, см. ЭУТИРОКС®) 434

БАКТИСТАТИН®: капс. (STADA CIS) 63

БАРАЛПЕТАС: табл. (Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид*)

БАЦИМЕКС: р-р д/инф. (Метронидазол*)

БЕРГОЛАК: табл. (Каберголин*)

БЕТАМЕТАЗОН: р-р для в/в и в/м введ. (Бетаметазон*)

БИКАЛУТАМИД-ТЕВА: табл. п.п.о. (Бикалутамид*, см. КАЛУМИД®) 185

БИКНУ™: лиоф. д/р-ра д/инф. (Кармулстин*)

БИЛУМИД: табл. п.о. (Бикалутамид*, см. КАЛУМИД®) 185

БИНОКРИТ®: р-р для в/в и п/к введ. (Эпоэтин альфа*) (Сандоз ЗАО) 65, 414

БИОФЕСТАЛЬ: драже раствор/кишечн. (Геомиллеллолаза + Желчи компоненты + Панкреатин*)

БИФИДУМ-МУЛЬТИ®-1: капс., пор. (Амфита ЗАО) 77

БИФИДУМ-МУЛЬТИ®-2: капс. (Амфита ЗАО) 77

БИФИДУМ-МУЛЬТИ®-3: капс. (Амфита ЗАО) 77

БИФИДУМБАКТЕРИН: капс. (Бифидобактерии бифидум)

БИФИДУМБАКТЕРИН ФОРТЕ®: капс., пор. для приема внутрь (Бифидобактерии бифидум)

БЛАЗТЕРА®: лиоф. д/р-ра д/инф. (Золедроновая кислота*, см. РЕЗОРБА) 321

БЛЕОЦИН: лиоф. д/р-ра д/ин. (Блеомицин*)

БОНЕФОС®: капс., конц. д/р-ра для в/в введ., табл. п.п.о. (Клодроновая кислота*) (Bayer Pharmaceuticals AG) 79, 86, 208

БРАЛ: табл. (Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид*)

БРОМОКРИПТИН-РИХТЕР: табл. (Бромокриптин*)

БРОМЭРГОН: табл. (Бромокриптин*)

БУСЕРЕЛИН: спрей наз. доз. (Бусерелин*) (Фарм-Синтез ЗАО) 90

БУСЕРЕЛИН ФСИНТЕЗ: спрей наз. доз. (Бусерелин*, см. БУСЕ, РЕЛИН) 90

БУСЕРЕЛИН-ДЕПО: лиоф. д/супс. для в/м введ. пролонг. (Бусерелин*) (Фарм-Синтез ЗАО) 90, 93

БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС: лиоф. д/супс. для в/м введ. пролонг. (Бусерелин*, см. БУСЕ, РЕЛИН-ДЕПО) 93

ВАЙДАЗА: лиоф. д/супс. для п/к введ. (Азацитидин*) (Celgene International Holdings Corporation) 45, 97

ВЕКТИБИКС: конц. для р-ра д/инф. (Панитумумаб*)

ВЕЛКЕЙД®: лиоф. д/р-ра для в/в введ., лиоф. д/р-ра для в/в и п/к введ. (Бортезомиб*)

ВЕРО-АНАСТРОЗОЛ: табл. п.п.о. (Анастрозол*)

ВЕРО-КЛАДРИБИН: конц. для р-ра д/инф. (<i>Кладрибин</i> *)	
ВЕРО-МЕТОТРЕКСАТ: р-р д/ин. (<i>Метототрекса</i> *)	
ВЕРО-МИТОМИЦИН: лиоф. д/внутрисосуд. и внутриполост. р-ра (<i>Митомоцин</i> *)	
ВЕРО-ФЛУДАРАБИН: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (<i>Флудараб</i> *)	
ВЕРО-ЭПИРУБИЦИН: лиоф. д/внутрисосуд. и внутрипузырн. введ. (<i>Эпирубицин</i> *)	
ВЕРОШИПРОН: капсул., табл. (<i>Спиронолактон</i> *) (<i>Gedeon Richter</i>)	105, 377
ВЕСАНОИД: капсул. (<i>Третиноин</i> *)	
ВИНБЛАСТИН-РИХТЕР: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (<i>Винбластин</i> *)	
ВИНКРИСТИН: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (<i>Винкристин</i> *)	
ВИНКРИСТИН-РИХТЕР: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (<i>Винкристин</i> *)	
ВИНОРЕЛБИН МЕДАК: конц. для р-ра д/инф. (<i>Винорелбин</i> *)	
ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. рас-твор./кишечн. (<i>Mucos Pharma GmbH & Co, KG</i>)	109
ВОЛЬТАРЕН®: р-р для в/м введ. (<i>Диклофенак</i> *)	
ВОЛЬТАРЕН® РАПИД: пор. д/р-ра для приема внутрь (<i>Диклофенак</i> *)	
ВОТРИЕНТ: табл. п.п.о. (<i>Пазопаниб</i> *)	
ГАДОВИСТ®: р-р для в/в введ. (<i>Гадобутол</i> *) (<i>Bayer Pharmaceuticals AG</i>)	116
ГАЛАВИТ®: пор. д/р-ра для в/м введ. (<i>Амид подгидрофталазинидион натрия</i>)	
ГАРДАСИЛ®: сусп. для в/м введ. (<i>Вакцина против вируса папилломы человека квад-ривалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18)</i>)	
ГАСТЕНОРМ ФОРТЕ: табл. п.о. рас-твор./кишечн. (<i>Панкреатин</i>)	
ГАСТЕНОРМ ФОРТЕ 10000: табл. п.о. рас-твор./кишечн. (<i>Панкреатин</i>)	
ГЕЛЬ-ПЛЕНКА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОГО СИНДРОМА «ЭЛИ/МА»: гель-пленка (<i>Medac</i>)	123
ГЕМЗАР™: лиоф. д/р-ра д/инф. (<i>Гемцитаб</i> *)	
ГЕМЦИТАБИН МЕДАК: лиоф. д/р-ра д/инф. (<i>Гемцитаб</i> *)	
ГЕПАБЕНЕ®: капсул.	
ГЕПАСОЛ-НЕО: р-р д/инф. (<i>Аминокислоты для парентерального питания</i>)	
ГЕПТОР: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. п.о. раствор./ки,	
печн. (<i>Адеметионин</i> *, см. ГЕП, ТРАЛ®).	125
ГЕПТРАЛ®: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. п.о. раствор./ки, печн. (<i>Адеметионин</i> *) (<i>Abbott Laboratories</i>)	45, 125, 128
ГЕРЦЕПТИН®: лиоф. д/р-ра д/инф. (<i>Трасопузумамб</i> *)	
ГЕССЕДИЛ: лиоф. д/р-ра д/инф. (<i>Оксалиплатин</i> *, см. ЭЛОКСА, ТИН®)	406
ГИДРЕА™: капсул. (<i>Гидроксикарбамид</i> *)	
ГИДРОКОРТИЗОН: сусп. для в/м и в/сус, тав. введ. (<i>Гидрокортизон</i> *)	
ГИДРОКОРТИЗОНА АЦЕТАТА СУСПЕНЗИЯ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 2,5%: сусп. для в/м и в/сустав. введ. (<i>Гидрокортизон</i> *)	
ГИДРОКСИКАРБАМИД МЕДАК: капсул. (<i>Гидроксикарбамид</i> *)	
ГИДРОКСИУРЕА: капсул. (<i>Гидроксикарбамид</i> *)	
ГИКАМТИН®: лиоф. д/р-ра д/инф. (<i>Топотекан</i> *)	
ГИНЕСТРИЛ®: табл. (<i>Мифепристон</i> *)	
ГИПЕРРОУ С/Д: р-р для в/м введ. (<i>Иммуноглобулин человека антирезус Rh(D)</i>)	
ГЛЕВО: табл. п.п.о. (<i>Левоефлоксацин</i> *, см. ХАЙЛЕФЛОКС)	381
ГЛИВЕК®: капсул. (<i>Иматиниб</i> *)	
ГРАНОГЕН®: р-р для в/в и п/к введ. (<i>Филграстим</i> *, см. ЗАР, СИО).	167
ГРАНОЦИТ® 34: лиоф. д/р-ра для в/в и п/к введ. (<i>Ленограстим</i> *) (<i>Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп»</i>)	132, 208
ДАКАРБАЗИН ЛАХЕМА: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (<i>Дакарбазин</i> *)	
ДАКАРБАЗИН МЕДАК: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (<i>Дакарбазин</i> *)	
ДАКОГЕН: лиоф. д/р-ра д/инф. (<i>Децитаб</i> *)	
ДАНОЛ®: капсул. тверд. (<i>Даназол</i> *)	
ДГК КОНТИНУС: табл. (<i>Дизидрокодеин</i> *)	
ДЕКАПЕПТИЛ: р-р для п/к введ. (<i>Триптоп</i> *)	
ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПО: лиоф. д/сусп. для в/м и п/к введ. пролонг. (<i>Триптоп</i> *)	
ДЕКСАЗОН®: р-р для в/в и в/м введ., табл. (<i>Дексаметазон</i> *)	
ДЕКСАЛГИН®: р-р для в/в и в/м введ. (<i>Декскетопрофен</i> *) (<i>Berlin-Chemie AG/Menarini Group</i>)	138, 148

- ДЕКСАЛГИН® 25:** табл. п.п.о. (*Декскетопрофен**) (*Berlin-Chemie AG/Menarini Group*) 143, 148
- ДЕКСАМЕТАЗОН:** р-р д/ин., р-р для в/в и в/м введ., табл. (*Дексаметазон**)
- ДЕКСОНА:** р-р д/ин., табл. (*Дексаметазон**)
- ДЕРИНАТ®:** р-р для в/м введ. (*Натрия дезоксирибонуклеат*)
- ДЖАКАВИ:** табл. (*Руксолитиниб*)
- ДЖЕВТАНА®:** конц. для р-ра д/инф. (*Кабазитаксел**) (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»*) 148, 185
- ДИКАРБАМИН®:** табл. (*Имидазолилэтамид пентандиовой кислоты*)
- ДИКЛАК®:** р-р для в/м введ. (*Диклофенак**)
- ДИКЛО-Ф:** р-р для в/м введ. (*Диклофенолак**)
- ДИКЛОРАН®:** р-р для в/м введ. (*Диклофенолак**)
- ДИКЛОФЕНАК:** р-р для в/м введ., табл. п.п.о. пролонг. (*Диклофенак**)
- ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ:** р-р для в/м введ. (*Диклофенак**)
- ДИНАСТАТ:** лиоф. д/р-ра д/ин. (*Парекоксиб**)
- ДИПЕПТИВЕН:** конц. для р-ра д/инф. (*Аминокислоты для парентерального питания*)
- ДИФЕРЕЛИН®:** лиоф. д/р-ра для п/к введ., лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (*Трипторелин**)
- ДИФЛАЗОН®:** капс., р-р д/инф. (*Флуконазол**, см. МИКОСИСТ®) 234
- ДИФЛЮКАН®:** капс., пор. д/сусп. для приема внутрь, р-р д/инф., р-р для в/в введ. (*Флуконазол**, см. МИКОСИСТ®) 234
- ДОКСОРУБИЦИН-ЭВЕВЕ:** конц. д/р-ра для внутрисосуд. и внутривенного введ. (*Доксорубин**)
- ДОЛАК:** р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. (*Кеторолак**)
- ДОСТИНЕКС®:** табл. (*Каберголин**)
- ДЮРОГЕЗИК®:** ТТС (*Фентанил**)
- ДЮРОГЕЗИК® МАТРИКС:** ТТС (*Фентанил**)
- ЗАЛДИАР:** табл. п.о. (*Парацетамол** + *Трамадол**) (*STADA CIS*) 162, 298
- ЗАРСИО:** р-р для в/в и п/к введ. (*Филграстим**) (*Сандоз ЗАО*) 167, 367
- ЗИТИГА®:** табл. (*Абиратерон**)
- ЗОЛАДЕКС®:** капс. для п/к введ. пролонг. (*Гозерелин**)
- ЗОЛЕРИКС:** конц. для р-ра д/инф. (*Золедоновая кислота**)
- ЗОМЕТА®:** конц. для р-ра д/инф., лиоф. д/р-ра д/инф. (*Золедоновая кислота**)
- ЗОФРАН®:** р-р для в/в и в/м введ., сироп, супп. рект., табл. д/рассас., табл. п.о. (*Ондансетрон**)
- И.Г. ВЕНА Н.И.В.:** р-р д/инф. (*Иммуноглобулин человека нормальный*, см. ИНТРАТЕКТ) 180
- ИЗОСУРС® СТАНДАРТ:** смесь жидк.
- ИКЗЕМПРА®:** лиоф. д/р-ра д/инф. (*Иксабелпилон**)
- ИММУГРАСТ®:** р-р для в/в и п/к введ. (*Филграстим**, см. ЗАР, СИО) 167
- ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ:** р-р д/инф., р-р для в/в введ. (*Иммуноглобулин человека нормальный*, см. ИНТРАТЕКТ) 180
- ИМПАКТ® ОРАЛ:** смесь жидк.
- ИМПАКТ® ЭНТЕРАЛ:** смесь жидк.
- ИМУНОФАН®:** р-р для в/м и п/к введ., спрей наз. доз., супп. рект. (*Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин*)
- ИМУРОН-ВАК:** лиоф. д/сусп. д/внутрипузырн. введ. (*Вакцина БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря*)
- ИНГАРОН®:** лиоф. д/р-ра для в/м и п/к введ., лиоф. д/р-ра для интраназ. введ. (*Интерферон гамма**)
- ИНТРАГЛОБИН:** р-р для в/в введ. (*Иммуноглобулин человека нормальный*)
- ИНТРАТЕКТ:** р-р д/инф. (*Иммуноглобулин человека нормальный*) (*Biotech Pharma*) 180
- ИНТРОН А®:** р-р для в/в и п/к введ. (*Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный*)
- ИНФЕЗОЛ® 100:** р-р д/инф. (*Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Минералы]*)
- ИНФЕЗОЛ® 40:** р-р д/инф. (*Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Минералы]*)
- ИРИНОТЕКАН МЕДАК:** конц. для р-ра д/инф. (*Иринотекан**)
- ИРИТЕН:** конц. для р-ра д/инф. (*Иринотекан**)
- ИРНОКАМ®:** конц. для р-ра д/инф. (*Иринотекан**)
- ИРУНИН®:** капс. (*Итраконазол**, см. РУМИКОЗ®) 329
- ИТРАЗОЛ®:** капс. (*Итраконазол**, см. РУМИКОЗ®) 329
- ИТРАКОНАЗОЛ:** капс. (*Итраконазол**, см. РУМИКОЗ®) 329

ИТРАКОНАЗОЛ-РАТИОФАРМ:

капс. (*Итраконазол**, см. РУМИ, КОЗ*) 329

ЙОНДЕЛИС*: лиоф. д/р-ра д/инф. (*Трабек0 тедин**)

КАЛУМИД*: табл. п.п.о. (*Бикалу0 тамид**) (*Gedeon Richter*) 65, 185

КАМИТО*: конц. для р-ра д/инф. (*Ириноте0 кан**)

КАПОСОЛ* РАСТВОР СОЛЕ/ ВОЙ ГИПЕРНАСЫЩЕННЫЙ ДЛЯ ПОЛОСКАНИЯ ПОЛОСТИ РТА: р-р д/местн. прим. (*Робертс Хелскеар ООО*) 189

КАРБОПЛАТИН-ЭБЕВЕ: конц. для р-ра д/инф. (*Карбоплатин**)

КАРБОПЛАТИН*: конц. для р-ра д/инф. (*Карбоплатин**)

КАСОДЕКС*: табл. п.о., табл. п.п.о. (*Бикалутамид**, см. КАЛУМИД*) 185

КЕЛИКС*: конц. д/р-ра для в/в введ. (*Доб ксорубицин**)

КЕНАЛОГ*: табл. (*Триамцинолон**)

КЕТАНОВ*: р-р для в/м введ., табл. п.о., табл. п.п.о. (*Кеторолак**)

КЕТОНАЛ*: капс., р-р для в/в и в/м введ., супп. рект., табл. п.п.о., табл. пролонг. (*Кетопрофен**) (*Сандоз ЗАО*) 190, 195, 200, 207

КЕТОНАЛ* ДУО: капс. с модиф. высвоб. (*Кетопрофен**) (*Сандоз ЗАО*) 204, 207

КЕТОПРОФЕН: капс., супп. рект. (*Кетопрофен**, см. КЕТОНАЛ*, ФЛАМАКС*) 195, 372

КЕТОПРОФЕН ОРГАНИКА: табл. п.п.о. (*Кетопрофен**, см. КЕ, ТОНАЛ*) 195

КЕТОРОЛ*: р-р для в/в и в/м введ., р-р для в/м введ., табл. п.п.о. (*Кеторолак**)

КЕТОРОЛАК: р-р для в/в и в/м введ., р-р для в/м введ., табл. п.о., табл. п.п.о. (*Кеторо0 лак**)

КЕТОРОЛАК РОМФАРМ: р-р для в/в и в/м введ. (*Кеторолак**)

КИТРИЛ*: конц. для р-ра д/инф., табл. п.п.о. (*Гранисетрон**)

КЛАФОРАН*: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (*Цефотаксим**)

КЛИНУТРЕН* ОПТИМУМ: смесь сух.

КЛИОН: р-р д/инф., табл. (*Метронидазол**)

КЛОБИР: капс., конц. д/р-ра для в/в введ. (*Клоридиновая кислота**, см. БОНЕФОС*) 86

КОСМЕГЕН: лиоф. д/р-ра д/ин. (*Дактино0 мицин**)

КРЕОН* 10000: капс. раствор./ки, шечн. (*Панкреатин*, см. ЭРМИ, ТАЛБ) 424

КРЕОН* 25000: капс. раствор./ки, шечн. (*Панкреатин*, см. ЭРМИ, ТАЛБ) 424

КСЕЛОДА*: табл. п.п.о. (*Капецитабин**)

ЛАТРАН*: р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. (*Ондансетрон**)

ЛЕЙКЕРАН*: табл. п.о. (*Хлорамбуцил**)

ЛЕЙКОСТИМ*: р-р для в/в и п/к введ. (*Филграстим**, см. ЗАР, СИО) 167

ЛЕМОД*: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. (*Метилпреднизолон**)

ЛЕТРОЗОЛ: табл. п.п.о. (*Летрозол**)

ЛЕТРОЗОЛ-ТЕВА: табл. п.п.о. (*Летрозол**)

ЛИКФЕРР100*: р-р для в/в введ. (*Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс*) (*Сотекс ФармФирма*) 162, 208

ЛОМУСТИН МЕДАК: капс. (*Ломустин**)

ЛОСЕК*: капс. раствор./кишечн., лиоф. д/р-ра д/инф. (*Омепразол**, см. ОМЕЗ*, ОРТАНОЛ*) 290, 295

ЛЮКРИН ДЕПО*: лиоф. д/супп. для в/м и п/к введ. пролонг. (*Лейпрорелин**)

М-ЙОДБЕНЗИЛГАНИДИН, 123-1: р-р для в/в введ. (*Йобенгуан [123I]*)

МАБТЕРА*: конц. для р-ра д/инф. (*Ритук-симаб**)

МАВЕРЕКС: конц. для р-ра д/инф. (*Вино-релбин**)

МАГНЕВИСТ*: р-р для в/в введ. (*Гадопен0 тетовая кислота**)

МАКСИГАН: табл. (*Метамизол натрия* + Питофенон* + Фентивериния бромид**)

МАЛЬТОФЕР*: капли для приема внутрь, р-р для в/м введ., р-р для приема внутрь, сироп, табл. жев. (*Железа (III) гидроксид поли0 мальтозат*) (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*) 161, 214, 218

МАЛЬТОФЕР* ФОЛ: табл. жев. (*Железа (III) гидроксид поли0 мальтозат + Фолиевая кислота**) (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*) 162, 222

МАМОКЛАМ*: табл. п.п.о.

МАСТОДИНОН*: табл. (*Bionorica SE*) 224

МАСТОПОЛ*: табл. гомеопат.

МЕДРОЛ*: табл. (*Метилпреднизолон**)

МЕЗИМ* 20000: табл. п.о. раствор./кишечн. (*Панкреатин*)

МЕЗИМ® ФОРТЕ 10000: табл. п.о. рас, твoр./кишечн. (*Панкреатин*)

МЕРОНЕМ®: пор. д/р-ра для в/в введ. (*Метрoпeнeм®*)

МЕРОПЕНЕМ: пор. д/р-ра для в/в введ. (*Мерoпeнeм®*)

МЕТИОНИН: табл. п.о. (*Метиoнин®*)

МЕТИПРЕД: лиoф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. (*Метилпреднизолон®*)

МЕТОКЛОПРАМИД: р-р для в/в и в/м введ., р-р для приема внутрь, табл. (*Метoкoлoпpамид®*)

МЕТОТРЕКСАТ: конц. для р-ра д/инф., р-р д/ин., табл. (*Метoтpекcат®*)

МЕТОТРЕКСАТ-ЭБЕВЕ: конц. для р-ра д/инф., р-р д/ин., табл. (*Метoтpекcат®*)

МЕТРОНИДАЗОЛ: р-р д/инф., табл. (*Метoтpекcат®*)

МЕТРОНИДАЗОЛ НИКОМЕД: р-р д/инф., табл. (*Метpонидазол®*)

МЕТРОНИДАЗОЛ-АКОС: р-р д/инф., табл. (*Метpонидазол®*)

МЕТРОНИДАЗОЛА ТАБЛЕТКИ 0,25 Г: табл. (*Метpонидазол®*)

МИКАМИН®: лиoф. д/р-ра д/инф. (*Микафунгин®*) (*Astellas Pharma Europe B.V.*) 226, 234

МИКОМАКС®: капс., р-р д/инф. (*Флуконазол®*, см. МИКОСИСТ®) 234

МИКОСИСТ®: капс., р-р д/инф. (*Флуконазол®*) (*Gedeon Richter*) 234, 381

МИКОФЛЮКАН®: р-р д/инф., табл. (*Флуконазол®*, см. МИКО, СИСТ®) 234

МИКРАЗИМ®: капс. раствор./ки, шечн. (*Панкреатин*, см. ЭРМИ, ТАЛЬ) 424

МИЛАЙФ+СЕЛЕН: капс. (*ДИ-ЖАФАРМ*) 242

МИЛАЙФ+ЯНТАРЬ: капс. (*ДИ-ЖАФАРМ*) 242

МИЛАЙФ®: капс., пор. для приема внутрь и наружн. прим., табл. (*ДИ-ЖАФАРМ*) 242

МИТОКСАНТРОН: конц. д/р-ра для в/в и в/плевральной. введ. (*Митoксaнтpoн®*)

МИТОТАКС®: конц. для р-ра д/инф. (*Паклид тaксeл®*)

МОДУЛЕН® IBD: смесь сyx.

МОЗОБАИЛ: р-р для п/к введ. (*Плериксаo фop®*)

МЮСТОФОРАН®: пор. для р-ра д/ин. (*Фотeмyстин®*) (*Les Laboratoires Servier*) 251, 381

НАВЕЛЬБИН: капс., конц. для р-ра д/инф. (*Винopелбин®*)

НАВОБАН®: капс., р-р для в/в введ. (*Трoпиo cтpoн®*)

НАТРИОФОЛИН МЕДАК: р-р для в/в введ. (*Фoлиниeвaя кислoтa®*)

НАТУЛАН: капс. (*Прoкapбaзин®*)

НЕЙПОГЕН®: р-р для в/в и п/к введ., р-р для п/к введ. (*Филгpaлo cтим®*, см. ЗАРСИО) 167

НЕКСАВАР®: табл. п.п.о. (*Сopaл фeниб®*) (*Bayer Pharmaceuticals AG*)... 256, 335

НЕОВИР®: р-р для в/м введ. (*Оксoдигидpoл aкpидинилaцeтaт нaтpия*)

НЕУЛАСТИМ: р-р для п/к введ. (*Пэгфилгo pacтим®*)

НОВОТИРАЛ: табл. (*Левoтиpoксин нaлoтpия®* + *Лиoтиpoнин®*)

НОКСАФИЛ®: сусп. для приема внутрь (*Пoб зaкoнaзoл®*)

НОЛВАДЕКС: табл. п.о. (*Тaмoксифeн®*)

НОРКОЛУТ: табл. (*Нopэтиcтepoн®*)

НОРМОСПЕКТРУМ® ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ: капс. (*Амфитa ЗАО*) 268

НОРМОСПЕКТРУМ® ДЛЯ ДЕТЕЙ: капс., пор. (*Амфитa ЗАО*) 271

НУКЛЕОСПЕРМАТ НАТРИЯ: р-р для в/м и п/к введ. (*Нуклеoспepмaт нaтpия*)

ОКИ: гран. д/р-ра для приема внутрь, сусп. рект. (*Кетoтpофeн®*)

ОКСАЛИПЛАТИН МЕДАК: лиoф. д/р-ра д/инф. (*Оксaлиплaтин®*, см. ЭЛОКСАТИН®) 406

ОКСАЛИПЛАТИН-ТЕВА: конц. для р-ра д/инф. (*Оксaлиплaтин®*, см. ЭЛОКСАТИН®) 406

ОКСАЛИПЛАТИН-ЭБЕВЕ: лиoф. д/р-ра д/инф. (*Оксaлиплaтин®*, см. ЭЛОКСАТИН®) 406

ОКТАГАМ®: р-р д/инф. (*Иммyдoгoбyлин чeлoвeкa нopмaльный*, см. ИНТРАТЕКТ) 180

ОКТРЕОТИД: р-р для в/в и п/к введ. (*Октo pеотид®*)

ОКТРЕОТИД, 111 IN: лиoф. д/р-ра для в/в введ. (*Пeнтeтpeoл тид*) (*Фaрм-Синтeз ЗАО*) 274, 298

ОКТРЕОТИД-ДЕПО: лиoф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (*Окo тpeотиd®*) (*Фaрм-Синтeз ЗАО*) 274, 276

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС: мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг. (*Октpeотиd®*)

ОКТРЕОТИД® ФСИНТЕЗ: р-р для в/в и п/к введ. (*Октpeотиd®*)

ОКТРЕТЕКС®: р-р для инф. и п/к введ. (*Октpeотиd®*) (*Сoтeкс ФaрмФирмa*) 274, 284

ОМЕГАВЕН: эмульс. д/инф. (*Жиpовыe эмyльcи для пapентepaльнoгo питaния*)

- ОМЕЗ®**: капс. раствор./кишечн.
(*Омепразол®*) (*Dr. Reddy's Laboratories Ltd.*) 290, 294
- ОМЕЗ®**: лиоф. д/р-ра д/инф. (*Омепразол®*)
- ОМЕЗ® ИНСТА**: пор. д/сусп. для приема
внутри (*Омепразол®*)
- ОМЕПРАЗОЛ**: капс., капс. рас,
твор./кишечн. (*Омепразол®*, см.
ОРТАНОЛ®) 295
- ОМЕПРАЗОЛ САНДОЗ®**: капс.
раствор./кишечн. (*Омепразол®*, см.
ОМЕЗ®, ОРТАНОЛ®) 290, 295
- ОМНАДРЕН® 250**: р-р д/ин. масл. (*Тестод
стерон (смесь эфиров)*)
- ОНКАСПАР**: р-р для в/в и в/м введ. (*Пэгасол
паргаса®*)
- ОНКОТРОН**: конц. д/р-ра для в/в и в/плев,
ральн. введ. (*Митоксантрон®*)
- ОРГАМЕТРИЛ**: табл. (*Линестренол®*)
- ОРЕТА**: табл. п.п.о. (*Летрозол®*)
- ОРТАНОЛ®**: капс. (*Омепразол®*)
(*Сандоз ЗАО*) 294, 295
- ОРТОФЕН**: р-р для в/м введ. (*Диклофед
нак®*)
- ОРТОФЕНА РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ
2,5%**: р-р для в/м введ. (*Диклофенак®*)
- ОРУНГАЛ®**: капс., р-р для приема
внутри (*Итраконазол®*, см. РУ-
МИКОЗ®) 329
- ОРУНГАМИН**: капс. (*Итракона-
зол®*, см. РУМИКОЗ®) 329
- ОСЕТРОН®**: р-р для в/в и в/м введ., табл.
п.о., табл. п.п.о. (*Ондасетрон®*)
- ПАКЛИТАКСЕЛ**: конц. для р-ра д/инф.
(*Паклитаксел®*)
- ПАКЛИТАКСЕЛ-ЛЭНС®**: конц. для р-ра
д/инф. (*Паклитаксел®*)
- ПАКЛИТАКСЕЛ-ТЕВА**: конц. для р-ра
д/инф. (*Паклитаксел®*)
- ПАКЛИТАКСЕЛ-ЭБЕВЕ**: конц. для р-ра
д/инф. (*Паклитаксел®*)
- ПАКСЕН®**: конц. для р-ра д/инф. (*Паклид
таксел®*)
- ПАМИДРОНАТ МЕДАК**: конц. для р-ра
д/инф. (*Памидроновая кислота®*)
- ПАНГРОЛ® 25000**: капс. рас,
твор./кишечн. (*Панкреатин*, см.
ЭРМИТАЛЬ) 424
- ПАНГРОЛ® 10000**: капс. рас,
твор./кишечн. (*Панкреатин*, см.
ЭРМИТАЛЬ) 424
- ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20000**: табл. п.о.
раствор./кишечн. (*Панкреатин*)
- ПАНКРЕАТИН**: табл. п.о. раствор./кишечн.
(*Панкреатин*)
- ПАНКРЕАТИНА ТАБЛЕТКИ
(РАСТВОРИМЫЕ В КИШЕЧНИКЕ)** 25
- ЕД**: табл. п.о. раствор./кишечн. (*Панкреол
тин*)
- ПАНЦИТРАТ**: капс. раствор./ки,
шечн. (*Панкреатин*, см. ЭРМИ,
ТАЛЬ) 424
- ПАРЛОДЕЛ®**: табл. (*Бромокриптин®*)
- ПАССАЖИКС**: табл. жев. (*Домперидон®*)
- ПЕНЗИТАЛ**: табл. п.о. раствор./кишечн.
(*Панкреатин*)
- ПЕНТАЛГИН-ICN**: табл. (*Кодеин + Кофеин
+ Метамизол натрия® + Парацетамол® +
Фенобарбитал®*)
- ПЕПТАМЕН®**: смесь сух.
- ПЕПТАМЕН® АФ ЭНТЕРАЛ**: смесь жидк.
- ПЕПТАМЕН® ЭНТЕРАЛ**: смесь жидк.
- ПЕРИНОРМ**: р-р для в/в и в/м введ., р-р для
приема внутри, табл. (*Метоклопрамид®*)
- ПЕРИТОЛ®**: сироп, табл. (*Ципрогептадин®*)
- ПИПОЛЬФЕН®**: р-р для в/в и в/м введ.,
табл. п.о. (*Прометазин®*)
- ПЛАТИДИАМ**: конц. для р-ра д/инф. и внут,
рибрюшн. введ. (*Цисплатин®*)
- ПОЛИКОСИДОНИЙ®**: лиоф.
д/р-ра д/ин. и местн. прим., супп.
ваг./рект., табл. (*Азоксимера бро-
мид®*) (*Петровакс фарм НПО*) 45, 298
- ПОЛЬКОРТОЛОН**: табл. (*Триамцинолон®*)
- ПРЕДНИЗОЛОН**: р-р д/ин., табл. (*Предни-
золон®*)
- ПРЕДНИЗОЛОН НИКОМЕД**: табл. (*Пред-
низолон®*)
- ПРЕДНИЗОЛОНА ТАБЛЕТКИ**: табл.
(*Преднизолон®*)
- ПРИМОВИСТ®**: р-р для в/в введ. (*Гадоксе-
товая кислота®*)
- ПРИМОЛЮТ®-НОР**: табл. (*Норэтисте-
рон®*)
- ПРОБИФОР®**: капс., пор. для приема внутри
(*Бифидобактерии бифидум*)
- ПРОГРАФ®**: капс. (*Такролимус®*)
- ПУРИ-НЕТОЛ®**: табл. (*Меркаптопурин®*)
- РАДАХЛОРИН®**: р-р для в/в введ.
- РЕАЛЬДИРОН®**: лиоф. д/р-ра для в/м и п/к
введ. (*Интерферон альфа-2b человеческий
рекомбинантный*)
- РЕАФЕРОН-ЕС**: лиоф. д/р-ра д/ин. и местн.
прим. (*Интерферон альфа-2b человеческий
рекомбинантный*)
- РЕВАЛГИН**: р-р д/ин., табл. (*Метамизол
натрия® + Питофенон® + Фенпивериния
бромид®*)
- РЕВЛИМИД**: капс. (*Леналидод
мид®*) (*Celgene International
Holdings Corporation*) 208, 307
- РЕВОЛЕЙД**: табл. п.п.о. (*Элтромбопаг®*)
- РЕГЛАН®**: р-р для в/в и в/м введ., р-р для
приема внутри, табл. (*Метоклопрамид®*)

РЕЗОКЛАСТИН ФС: конц. для р-ра д/инф. (*Золедроновая кислота**)

РЕЗОНАТИВ: р-р для в/м введ. (*Иммуноглобулин человека антирезус Rho(D)*)

РЕЗОРБА: лиоф. д/р-ра д/инф. (*Золедроновая кислота**) (Фарм-Синтез ЗАО) 180, 321

РЕЗОСКАН, 99МТС: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (*Золедроновая кислота**) (Фарм-Синтез ЗАО) 180, 327

РЕКОРМОН®: лиоф. д/р-ра для п/к введ., р-р для в/в и п/к введ. (*Эпоэтин бета**)

РЕМАКСОЛ®: р-р д/инф.

РЕСУРС® ОПТИМУМ: смесь сух.

РЕСУРС® ОПТИФАЙБЕР: пор.

РЕСУРС® ЮНИОР: смесь сух.

РЕФНОТ®: лиоф. д/р-ра для п/к введ. (*Фактор некроза опухоли-тимозин альфа-1 рекомбинантный*)

РИБОМУСТИН: пор. д/конц. для р-ра д/инф. (*Бендамустин**)

РОНКОЛЕЙКИН®: р-р для в/в и п/к введ. (*Интерлейкин-2 человека рекомбинантный*)

РОФЕРОН®-А: р-р для п/к введ. (*Интерферон альфа-2а*)

РУБИДА: капсул., лиоф. д/р-ра для в/в введ., р-р для в/в введ. (*Идарубицин**)

РУМИКОЗ®: капсул. (*Итраконазол**) (Валента Фармацевтика) 185, 329

САНДОСТАТИН: р-р для в/в и п/к введ. (*Окстреоид**)

СЕГИДРИН®: табл. п.о. раствор./кишечн. (*Гидразина сульфат*)

СЕДАЛ-М®: табл. (*Кодеин + Кофеин + Мефамизол натрия* + Парацетамол* + Фенобарбитал**)

СЕДАЛЬГИН-НЕО®: табл. (*Кодеин + Кофеин + Метамизол натрия* + Парацетамол* + Фенобарбитал**)

СЕРОТОНИН: р-р для в/в и в/м введ. (*Серотонин*)

СОЛУ-МЕДРОЛ®: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. (*Метилпреднизолон**)

СОРБИФЕР ДУРУЛЕС: табл. п.о. (*Железа сульфат + Аскорбиновая кислота**) (EGIS Pharmaceuticals PLC) 162, 335

СПАЗГАН™: р-р д/инф., табл. (*Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид**)

СПАЗМАЛГОН®: табл. (*Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид**)

СПАЗМАЛИН®: р-р д/инф., табл. (*Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид**)

СПИРИКС®: табл. (*Спиринолактон**, см. ВЕРОСПИРОН) 105

СПИРОНОЛАКТОН: табл. (*Спиринолактон**, см. ВЕРОСПИРОН) 105

СПОРОБАКТЕРИН ЖИДКИЙ: сусп. для приема внутрь (*Бациллус субтилис*)

СПРАЙСЕЛ®: табл. п.п.о. (*Дазатиниб**)

СТРОНЦИЯ ХЛОРИД, 89SR: р-р для в/в введ. (*Стронция хлорид [89Sr]*)

СТРОНЦИЯ-89 ХЛОРИД: р-р для в/в введ. (*Стронция хлорид [89Sr]*)

СУППОРТАН: смесь д/энтеральн. питан.

СУСТАНОН-250: р-р д/ин. масл. (*Тестостерон (смесь эфиров)*)

СУТЕНТ®: капсул. (*Супитиниб**)

ТАЙВЕРЬ®: табл. п.п.о. (*Ланатиниб**)

ТАКСОЛ®: конц. для р-ра д/инф. (*Паклитаксел**)

ТАКСОТЕР®: конц. для р-ра д/инф. (*Доцетаксел**) (*Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп»*) 161, 337

ТАКТИВИН®: р-р для п/к введ. (*Тимуса экстракт*)

ТАМЕРИТ: пор. д/р-ра для в/м введ. (*Аминодигидрофлазазиндион натрия*)

ТАМОКСИФЕН: табл. (*Тамоксифен**)

ТАМОКСИФЕН ГЕКСАЛ: табл. п.о. (*Тамоксифен**)

ТАМОКСИФЕН-ЭБЕВЕ: табл. (*Тамоксифен**)

ТАНТУМ® РОЗА: пор. д/р-ра ваг., р-р д/ваг. примен. (*Бензидамин**)

ТАРЦЕВА®: табл. п.п.о. (*Эрлотиниб**)

ТАСИГНА®: капсул. (*Нилотиниб**)

ТАУТАКС: конц. для р-ра д/инф. (*Доцетаксел**, см. ТАКСОТЕР) 337

ТЕМОДАЛ®: капсул. (*Темозоломид**)

ТИМОДЕПРЕССИН®: р-р для в/м введ., спрей наз. доз. (*Фарма Био ООО*) 341

ТИРЕОТОМ®: табл. (*Левотироксин натрия* + Лиотиронин**)

ТИРОЗОЛ®: табл. п.п.о. (*Тиамолзол**) (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company) 341, 345

ТОМУДЕКС: лиоф. д/р-ра д/инф. (*Ралтитол рексид**)

ТОРИЗЕЛ: конц. для р-ра д/инф. (*Темсироолimus**)

ТРАМАДОЛ: р-р д/инф., табл. (*Трамадол**)

ТРАМАДОЛ ЛАННАХЕР: р-р д/ин. (*Трамадол**)

ТРАМАЛ®: р-р д/ин. (*Трамадол**)

ТРАУМЕЛЬ® С: капли д/приема внутрь гомеопат., мазь д/наружн.

- прим. гомеопат., р-р для в/м и око,
лосуст. введ. гомеопат., табл. д/рас,
сас. (*Heel*)..... 350
- ТРЕОСУЛЬФАН МЕДАК:** пор. для р-ра
д/инф. (*Треосульфат**)
- ТРИГАН:** р-р д/ин., табл. (*Метамизол нао
трия** + *Питофенон** + *Фенпивериния броо
мид**)
- ТРИХОПОЛ®:** р-р д/инф., табл. (*Метронио
дазол**)
- ТРОПИНДОЛ:** р-р для в/в введ. (*Трописетол
рон**)
- ТУТАБИН:** табл. п.п.о. (*Капекитабин**)
- УЛКОЗОЛ®:** капс. раствор./ки,
печи. (*Омепразол**, см. ОМЕЗ®,
ОРТАНОЛ®)..... 290, 295
- УЛЬТРАВИСТ®:** р-р д/ин. (*Йопромид**)
- УРО-БЦЖ МЕДАК:** лиоф. д/сусп. д/внутри,
пузырн. введ. (*Вакцина БЦЖ для иммунотео
ратии рака мочевого пузыря*)
- УРОМИТЕКСАН®:** р-р для в/в введ. (*Месна**)
- УФТ™:** капс. (*Тегафур** + *Урацил*)
- ФАЗЛОДЕКС®:** р-р для в/м введ. (*Фулвест-
рант**)
- ФАРЕСТОН:** табл. (*Торемифен**)
- ФЕЛОРАН:** р-р для в/м введ. (*Диклофед
нак**)
- ФЕМАРА:** табл. п.о. (*Летрозол**)
- ФЕНДИВИЯ™:** ТТС (*Фентанил**)
- ФЕРИНЖЕКТ®:** р-р для в/в введ.
(*Железа карбоксимальтозат*)
(*Takeda Pharmaceuticals Limited
Liability Company*)..... 162, 356
- ФЕРРО-ФОЛЬГАММА®:** капс. (*Железа суо
льфат* + *Фолиевая кислота** + *Цианкобала
ламин**)
- ФЕРРУМ ЛЕК®:** р-р для в/м введ.,
сироп, табл. жев. (*Железа (III)
гидроксид декстран*) (*Сандоз
ЗАО*)..... 161, 361
- ФИРМАГОН:** лиоф. д/р-ра для
п/к введ. (*Дегареликс**) (*Ferring
Pharmaceuticals*)..... 138, 367
- ФЛАГИЛ®:** р-р д/инф. (*Метронидазол**)
- ФЛАМАКС ФОРТЕ®:** табл. п.п.о. (*Кетопро
фен**)
- ФЛАМАКС®:** р-р для в/в и в/м
введ. (*Кетопрофен**) (*Сотекс
ФармФирма*)..... 207, 372
- ФЛАМАКС®:** капс. (*Кетопрофен**)
- ФЛЕКСЕН:** капс., супп. рект. (*Ке
топрофен**, см. КЕТОНАЛ®, ФЛА
МАКС®)..... 195, 372
- ФЛУДАРА®:** лиоф. д/р-ра для в/в
введ., табл. п.п.о. (*Флударабин**)
(*Представительство Акционерного
общества «Санofi-авентис груп»*).... 376, 381
- ФЛУДАРАБИН-ТЕВА:** конц. д/р-ра для в/в
введ. (*Флударабин**)
- ФЛУКОНАЗОЛ:** капс., р-р д/инф.
(*Флуконазол**, см. МИКОСИСТ®)..... 234
- ФЛУТАМИД:** табл. (*Флутамид**)
- ФЛУТАМИД САНДОЗ®:** табл. (*Флута
мид**)
- ФЛУЦИНОМ®:** табл. (*Флутамид**)
- ФЛЮКОСТАТ®:** капс., р-р д/инф.,
р-р для в/в введ. (*Флуконазол**,
см. МИКОСИСТ®)..... 234
- ФОЛАЦИН:** табл. (*Фолиевая кислота**)
- ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА:** табл. (*Фолиевая
кислота**)
- ФОРТИКЕР:** смесь д/энтеральн. питан.
- ФОТОДЕЗАИН®:** р-р для в/в введ.
- ФОТОСЕНС®:** конц. для р-ра д/инф. (*Гидроо
ксиалюминия трисульфоталоцианин*)
- ФТОРАФУР®:** капс. (*Тегафур**)
- ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА, 18 F:** р-р для
в/в введ. (*Флудезоксиглюкоза [18F]*)
- ХАЙЛЕФЛОКС:** табл. п.п.о. (*Ле-
вофлоксацин**) (*HiGlance
Laboratories Pvt. Ltd.*)..... 208, 381
- ХАЙМИКС®:** р-р д/инф. (*Аминокислоты
для парентерального питания*)
- ХАЛАВЕН:** р-р для в/в введ. (*Эри-
булин**) (*Eisai Europe Limited*)..... 387, 424
- ХИЛАК® ФОРТЕ:** капли для прие-
ма внутрь (*Teva*)..... 394
- ХОЛОКСАН:** пор. для р-ра д/инф. (*Ифос-
фамид**)
- ЦЕРВАРИКС®:** сусп. для в/м введ. (*Вакцина
против вируса папилломы человека*)
- ЦЕРУКАЛ®:** р-р для в/в и в/м введ., табл.
(*Метоклопрамид**)
- ЦЕФАБОЛ®:** пор. д/р-ра для в/в и в/м введ.
(*Цефотаксим**)
- ЦЕФОСИН®:** пор. д/р-ра для в/в и в/м введ.
(*Цефотаксим**)
- ЦЕФОТАКСИМ:** пор. д/р-ра для в/в и в/м
введ. (*Цефотаксим**)
- ЦЕФОТАКСИМ САНДОЗ:** пор. д/р-ра для
в/в и в/м введ. (*Цефотаксим**)
- ЦИБОР® 2500:** р-р для п/к введ.
(*Бемипарин натрия**)
- ЦИБОР® 3500:** р-р для п/к введ.
(*Бемипарин натрия**)
- ЦИКЛОФОСФАН:** пор. для р-ра д/ин.
(*Циклофосфамид**)
- ЦИПРОЛЕТ® А:** табл. п.п.о. (*Тинидазол** +
*Ципрофлоксацин**)
- ЦИСАГАСТ:** капс. (*Омепразол**,
см. ОРТАНОЛ®)..... 295

ЦИСПЛАТИН-ЭБЕВЕ: конц. для р-ра д/инф. (*Цисплатин**)

ЦИТОГЕМ[®]: лиоф. д/р-ра д/инф. (*Гемцитаб бин**)

ЦИТОЗАР[®]: р-р д/ин. (*Цитарабин**)

ЧАГА: трава измельч. (*Гриб березовый*)

ЭВЕТРЕКС: табл. (*Метотрексат**)

ЭГИСТРАЗОЛ: табл. п.п.о. (*Анастрозол**)

ЭКЗОРУМ: лиоф. д/р-ра д/инф. (*Оксалиплатин**, см. ЭЛОКСАТИН*) 406

ЭКСТРАЗА: табл. (*Летрозол**)

ЭЛИГАРД: лиоф. д/р-ра для п/к введ. (*Лейо прорелин**)

ЭЛОКСАТИН[®]: конц. для р-ра д/инф. (*Оксалиплатин**) (*Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп»*) 273, 406

ЭМЕСЕТ[®]: р-р для в/в и в/м введ., табл. п.п.о. (*Ондансетрон**)

ЭМЕТРОН[®]: р-р для в/в и в/м введ., табл. п.п.о. (*Ондансетрон**)

ЭНДОКСАН: пор. д/р-ра для в/в введ., табл. п.с.о. (*Циклофосфамид**)

ЭПИРУБИЦИН-ЭБЕВЕ: конц. д/р-ра для в/в и в/полост. введ. (*Эпирубицин**)

ЭПОКРИН: р-р для в/в и п/к введ. (*Эпоэтин альфа**, см. БИНОКРИТ[®], ЭРАЛЬФОН[®]) 65, 414

ЭПОСТИМ[®]: р-р для в/в и п/к введ. (*Эпоэтин бета**)

ЭПРЕКС[®]: р-р для в/в и п/к введ. (*Эпоэтин альфа**, см. БИНОКРИТ[®], ЭРАЛЬФОН[®]) 65, 414

ЭРАЛЬФОН[®]: р-р для в/в и п/к введ. (*Эпоэтин альфа**) (*Сотекс ФармФирма*) 414

ЭРБИТУКС[®]: р-р д/инф. (*Цетуксимаб**)

ЭРИТРОПОЭТИН: р-р для в/в и п/к введ. (*Эпоэтин бета**)

ЭРИТРОСТИМ[®]: р-р для в/в и п/к введ. (*Эпоэтин бета**)

ЭРМИТАЛЬ: капс. раствор./ки, шечн. (*Панкреатин*) (*STADA CIS*)... 298, 424

ЭСМИЯ[®]: табл. (*Улипристал**)

(*Gedeon Richter*) 355, 427

ЭТОПОЗИД: конц. для р-ра д/инф. (*Этопозид**)

ЭТОПОЗИД-ЭБЕВЕ: конц. для р-ра д/инф. (*Этопозид**)

ЭТРУЗИЛ[®]: табл. п.п.о. (*Летрозол**)

ЭУТИРОКС[®]: табл. (*Левотироксин натрия**) (*Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company*) 208, 434

ЮНИЭНЗИМ[®] С МПС: табл. п.о.

УКАЗАТЕЛЬ СИНОНИМОВ

Данный указатель содержит расположенные в алфавитном порядке названия действующих веществ или их комбинаций, под каждым из которых раз, менены торговые названия синонимов с указанием лекарственной формы (через длинное тире) и индекса информационного спроса (Индекс Вышков, ского®, I_v) в ‰, по значению которого ранжируются препараты. Информаци, онный спрос — результат преломления усилий по продвижению лекарствен, ных средств на рынок через сознание и практический опыт врачей и пациен, тов. В указателе препараты расположены в порядке убывания I_v. Рейтинг по, лучен на основе обработки поисковых запросов по лекарствам к базе данных сайта RLSNET®.RU.

В указателе приведены данные о синонимах лекарственных препаратов, зарегистрированных в России и применяемых в онкологической и онкогема, тологической практике. Синонимами считаются препараты с разными торго, выми названиями, содержащие одно и то же действующее вещество или ком, бинацию действующих веществ. При этом следует иметь в виду, что в зависи, мости от технологии изготовления, лекарственной формы и вспомогательных веществ, препараты с одинаковым действующим веществом могут отличаться по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. Поэтому их не следует рассматривать как абсолютно эквивалентные с терапевтической точ, ки зрения, и только врач, руководствуясь официальной информацией о кон, конкретном препарате, может произвести правильное назначение.

Абиратерон*
ЗИТИГА® — табл. 0,11

Адеметионин*
ГЕПТРАЛ® — лиоф.
д/р-ра для в/в и в/м
введ., табл. п.о. рас,
твор./кишечн. 2,13

ГЕПТОР — лиоф. д/р-ра
для в/в и в/м введ., табл.
п.о. раствор./кишечн. 0,63

Азатиоприн*
АЗАТИОПРИН — табл. 0,11

Азациитидин*
ВАЙДАЗА — лиоф.
д/супс. для п/к введ. 0,04

Азоксимера бромид*
ПОЛИОКСИДО,
НИЙ® — лиоф. д/р-ра
д/ин. и местн. прим.,
супс. ваг./рект., табл. 1,34

Аллопуринол*
АЛЛОПУРИНОЛ —
табл. 0,16

АЛЛОПУРИ,
НОЛ-ЭГИС — табл. 0,06

Аминодигидрофталазиндиол натрия
ГАЛАВИТ® — пор.
д/р-ра для в/м введ. 0,44
ТАМЕРИТ — пор.
д/р-ра для в/м введ. 0,08

**Аминокислоты для парен-
терального питания**
ГЕПАСОЛ-НЕО — р-р
д/инф. 0,09

АМИНОПЛАЗМАЛЬ
ГЕПА — р-р д/инф. 0,07

ДИПЕПТИВЕН —
конц. для р-ра д/инф. 0,06

АМИНОСОЛ-НЕО —
р-р д/инф. 0,06

АМИНОВЕН — р-р
д/инф. 0,06

ХАЙМИКС® — р-р
д/инф. 0,01

**Аминокислоты для парен-
терального питания + Про-
чие препараты [Минералы]**
АМИНОПЛАЗМАЛЬ
Е — р-р д/инф. 0,10

ИНФЕЗОЛ® 40 — р-р
д/инф. 0,09

ИНФЕЗОЛ® 100 — р-р
д/инф. 0,08

АМИНОСОЛ-НЕО Е —
р-р д/инф. 0,03

Аминометилбензойная кислота
АМБЕН — р-р для в/в
введ. 0,06

**Амфотерицин В* [липидный
комплекс]**
АМФОЛИП — конц.
для р-ра д/инф. 0,06

Анастрозол*
АРИМИДЕКС® — табл.
п.п.о. 0,16

АНАСТРОЗОЛ-ТЕ,
ВА — табл. п.п.о. 0,12

ВЕРО-АНАСТРО,
ЗОЛ — табл. п.п.о. 0,07

АНАСТРОЗОЛ КА,
БИ — табл. п.п.о. 0,07

АНАСТРОЗОЛ-ТЛ —
табл. п.п.о. 0,06

ЭГИСТРАЗОЛ — табл.
п.п.о. 0,03

Аргинил-альфа-аспарол
**тил-лизил-валил-тирозил-
аргинин**

ИМУНОФАН® — р-р
для в/м и п/к введ.,
спрей наз. доз., супп.
рект. 0,46

Аспарагиназа
L-АСПАРАГИНАЗА —
лиоф. д/р-ра для в/в и
в/м введ. 0,03

АСПАРАГИНАЗА МЕ,
ДАК — лиоф. д/р-ра для
в/в и в/м введ. 0,02

Бациллюс субтилис**СПОРОБАКТЕРИН**

ЖИДКИЙ — сусп. для приема внутрь. 0,02

Бевацизумаб*

АВАСТИН® — конц. для р-ра д/инф. 0,17

Бемипарин натрия*

ЦИБОР® 3500 — р-р для п/к введ. 0,04

ЦИБОР® 2500 — р-р для п/к введ. 0,03

Бендамусти*

РИБОМУСТИН — пор. д/конц. для р-ра д/инф. 0,04

Бензидамин*

ТАНТУМ® РОЗА — пор. д/р-ра ваг., р-р д/ваг. примен. 0,20

Бетаметазон*

БЕТАМЕТАЗОН — р-р для в/в и в/м введ. 0,05

Бикалутамид*

КАСОДЕКС® — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,11

БИКАЛУТАМИД-ТЕ-ВА — табл. п.п.о. 0,06

КАЛУМИД® — табл. п.п.о. 0,02

БИЛУМИД — табл. п.о. 0,02

Бифидобактерии бифидум

БИФИДУМБАКТЕРИН — капс. 0,87

БИФИДУМБАКТЕРИН ФОРТЕ® — капс., пор. для приема внутрь 0,24

ПРОБИФОР® — капс., пор. для приема внутрь 0,14

Блеомицин*

БЛЕОЦИН — лиоф. д/р-ра д/ин. 0,03

Бортезомиб*

ВЕЛКЕЙД® — лиоф. д/р-ра для в/в введ., лиоф. д/р-ра для в/в и п/к введ. 0,14

Бромокриптин*

ПАРЛОДЕЛ® — табл. 0,10

БРОМОКРИП, ТИН-РИХТЕР — табл. 0,07

АБЕРГИН® — табл. 0,04

БРОМЭРГОН — табл. 0,02

Бусерелин*

БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС — лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. 0,28

БУСЕРЕЛИН-ДЕПО — лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. 0,19

БУСЕРЕЛИН — спрей наз. доз. 0,11

БУСЕРЕЛИН ФСИН, ТЕЗ — спрей наз. доз. 0,01

Вакцина БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря

УРО-БЦЖ МЕДАК — лиоф. д/сусп. д/внутри, пузырн. введ. 0,09

ИМУРОН-ВАК — лиоф. д/сусп. д/внутри, пузырн. введ. 0,07

Вакцина против вируса папилломы человека

ЦЕРВАРИКС® — сусп. для в/м введ. 0,05

Вакцина против вируса папилломы человека квадри валентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18)

ГАРДАСИЛ® — сусп. для в/м введ. 0,07

Винбластин*

ВИНБЛАСТИН-РИХТЕР — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,01

Винкристин* ВИНКРИСТИН — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,06

ВИНКРИСТИН-РИХТЕР — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,02

Винорелбин* ВИНОРЕЛБИН — капс., конц. для р-ра д/инф. 0,05

ВИНОРЕЛБИН МЕ, ДАК — конц. для р-ра д/инф. 0,02

МАВЕРЕКС — конц. для р-ра д/инф. 0,01

Гадобутрол* ГАДОВИСТ® — р-р для в/в введ. 0,05

Гадоксетовая кислота* ПРИМОВИСТ® — р-р для в/в введ. 0,01

Гадонететовая кислота* МАГНЕВИСТ® — р-р для в/в введ. 0,04

Гемицеллюлаза + Желчи компоненты + Панкреатин*

БИОФЕСТАЛЬ — дра, же раствор/кишечн. 0,01

Гемцитабин* ГЕМЗАР™ — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,08

ГЕМЦИТАБИН МЕ, ДАК — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,03

ЦИТОГЕМ® — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,01

Гидразина сульфат

СЕГИДРИН® — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,10

Гидрокортизон*

ГИДРОКОРТИЗОН — сусп. для в/м и в/сустав. введ. 0,35

ГИДРОКОРТИЗОНА АЦЕТАТА СУСПЕНЗИЯ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 2,5% — сусп. для в/м и в/сустав. введ. 0,09

Гидроксипролизин трисульфоталоглицин

ФОТОСЕНС® — конц. для р-ра д/инф. 0,01

Гидроксикарбамид*

ГИДРЕА™ — капс. 0,12

ГИДРОКСИКАРБАМИД МЕДАК — капс. 0,04

ГИДРОКСИУРЕА — капс. 0,02

Гозерелин*

ЗОЛАДЕКС® — капс. для п/к введ. пролонг. 0,25

Гранисетрон*

КИТРИЛ® — конц. для р-ра д/инф., табл. п.п.о. 0,07

Гриб березовый

ЧАГА — трава измельч. 0,02

Дазатиниб*

СПРАЙСЕЛ® — табл. п.п.о. 0,04

Дакарбазин*

ДАКАРБАЗИН МЕ, ДАК — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,01

ДАКАРБАЗИН ЛАХЕ, МА — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,01

Дактиномицин*

КОСМЕГЕН — лиоф. д/р-ра д/ин. 0,03

АКНОМИД® — р-р для в/в введ. и перфуз. 0,02

Даназол*

ДАНОЛ — капс. тверд. 0,04

Дарбэпоэтин альфа*

АРАНЕСП — р-р д/ин. 0,11

Деаереликс*

ФИРМАГОН — лиоф. д/р-ра для п/к введ. 0,05

Дексаметазон*

ДЕКСАМЕТАЗОН —
р-р д/ин., р-р для в/в и
в/м введ. табл. 1,19

ДЕКСАЗОН* — р-р для
в/в и в/м введ., табл. 0,24

ДЕКСОНА — р-р д/ин.,
табл. 0,12

Декскетопрофен*

ДЕКСАЛГИН* 25 —
табл. п.п.о. 0,27

ДЕКСАЛГИН* — р-р
для в/в и в/м введ. 0,20

Децитабин*

ДАКОГЕН — лиоф.
д/р-ра д/инф. 0,03

Дигидроксидеин*

ДГК КОНТИНУС —
табл. 0,04

Диклофенак*

ДИКЛОФЕНАК — р-р
для в/м введ., табл. п.п.о.
пролонг. 1,93

ВОЛЬТАРЕН* — р-р
для в/м введ. 0,63

ОРТОФЕН — р-р для
в/м введ. 0,31

АРТРОЗАН* — р-р для
в/м введ. 0,15

ДИКЛАК* — р-р для
в/м введ. 0,09

ФЕЛОРАН — р-р для
в/м введ. 0,07

ОРТОФЕНА РАС,
ТВОР ДЛЯ ИНЪЕК,
ЦИЙ 2,5% — р-р для в/м
введ. 0,07

ДИКЛОФЕНАК НА,
ТРИЯ — р-р для в/м
введ. 0,07

ДИКЛО-Ф — р-р для
в/м введ. 0,07

ДИКЛОРАН* — р-р для
в/м введ. 0,06

ВОЛЬТАРЕН* РА,
ПИД — пор. д/р-ра для
приема внутрь. 0,04

Доксорубин*

КЕЛИКС* — конц.
д/р-ра для в/в введ. 0,06

АДРИБЛАСТИН* БЫ,
СТРОРАСТВОРИ,
МЫЙ — лиоф. д/внут,
рисосуд. и внутрину,
зырн. введ. 0,05

ДОКСОРУБИ,
ЦИН-ЭБЕВЕ — конц.
д/р-ра для внутрисосуд.
и внутринузырн. введ. 0,02

Домперидон*

ПАССАЖИКС — табл.
жев. 0,05

Доцетаксел*

ТАКСОТЕР* — конц.
для р-ра д/инф. 0,19

ТАУТАКС — конц. для
р-ра д/инф. 0,05

Железа (III) гидроксид дек0 стран

ФЕРРУМ ЛЕК* — р-р
для в/м введ. 1,24

Железа (III) гидроксид по0
лимальтозат

ФЕРРУМ ЛЕК* — си,
роп, табл. жев. 1,24

МАЛЬТОФЕР* — кап,
ли для приема внутрь,
р-р для в/м введ., р-р
для приема внутрь, си,
роп, табл. жев. 0,58

Железа (III) гидроксид по0
лимальтозат + Фолиевая
кислота*

МАЛЬТОФЕР* ФОЛ —
табл. жев. 0,08

БИОФЕР — табл. жев. 0,05

Железа (III) гидроксид са-
харозный комплекс

ЛИКФЕРР100* — р-р
для в/в введ. 0,10

Железа карбоксимальто-
зат

ФЕРИНЖЕКТ* — р-р
для в/в введ. 0,12

Железа сульфат + Аскор0
биновая кислота*

СОРБИФЕР ДУРУ,
ЛЕС — табл. п.о. 0,91

Железа сульфат + Фолие0
вая кислота* + Цианокоба0
ламин*

ФЕРРО-ФОЛГАМ,
МА* — капс. 0,34

Жировые эмульсии для на0
рентерального питания

ОМЕГАВЕН — эмульс.
д/инф. 0,02

Золедроновая кислота*

ЗОМЕТА* — конц. для
р-ра д/инф. 0,12

РЕЗОКЛАСТИН ФС —
конц. для р-ра д/инф. 0,12

ЗОМЕТА* — лиоф.
д/р-ра д/инф. 0,12

ЗОЛЕРИКС — конц.
для р-ра д/инф. 0,10

РЕЗОРБА — лиоф.
д/р-ра д/инф. 0,08

БЛАЗТЕРА* — лиоф.
д/р-ра д/инф. 0,04

РЕЗОСКАН, 99МТС —
лиоф. д/р-ра для в/в
введ. 0,01

Иобаруцицин*

РУБИДА — капс., лиоф.
д/р-ра для в/в введ., р-р
для в/в введ. 0,01

Иксасетилон*

ИКЗЕМПРА* — лиоф.
д/р-ра д/инф. 0,03

Иматиниб*

ГЛИВЕК* — капс. 0,11

Имидазолилэтанамид пен0
таидиновой кислоты

ДИКАРБАМИН* —
табл. 0,10

Иммунглобулин антитид0
моцитарный

АНТИЛИМФОЛИН —
лиоф. д/р-ра д/инф. 0,01

Иммунглобулин человека
антирезус Rho (D)

ГИПЕРОУ С/Д — р-р
для в/м введ. 0,08

РЕЗОНАТИВ — р-р для
в/м введ. 0,04

Иммунглобулин человека
нормальный

ИММУНОГЛОБУЛИН
ЧЕЛОВЕКА НОРМА-
ЛЬНЫЙ — р-р д/инф.,
р-р для в/в введ. 0,40

ОКТАГАМ* — р-р
д/инф. 0,22

ИНТРАТЕКТ — р-р
д/инф. 0,08

ИНТРАГЛОБИН — р-р
для в/в введ. 0,04

И.Г. ВЕНА Н.И.В. — р-р
д/инф. 0,02

Интерлейкин-2 человека

рекомбинантный

РОНКОЛЕЙКИН* —
р-р для в/в и п/к введ. 0,19

Интерферон альфа*

АЛЬФАФЕРОН — р-р
д/ин. 0,05

Интерферон альфа-2а

РОФЕРОН*-А — р-р
для п/к введ. 0,14

Интерферон альфа-2b че0
ловеческий рекомбинант0
ный

РЕАФЕРОН-ЕС —
лиоф. д/р-ра д/ин. и
местн. прим. 0,16

АЛЬТЕВИР® — р-р	
д/инн.	0,14
ИНТРОН А® — р-р для	
в/в и п/к введ.	0,13
АЛЬФАРОНА — лиоф.	
д/р-ра д/инн. и местн.	
прим.	0,09
РЕАЛЬДИРОН® —	
лиоф. д/р-ра для в/м и	
п/к введ.	0,06
Интерферон гамма*	
ИНГАРОН® — лиоф.	
д/р-ра для в/м и п/к	
введ., лиоф. д/р-ра для	
интраназ. введ.	0,14
Ириотекан*	
КАМПТО® — конц. для	
р-ра д/инф.	0,03
ИРИТЕН — конц. для	
р-ра д/инф.	0,02
ИРИНОТЕКАН МЕ,	
ДАК — конц. для р-ра	
д/инф.	0,01
ИРНОКАМ® — конц.	
для р-ра д/инф.	0,01
Итраконазол*	
ИРУНИН® — капс.	0,32
ОРУНГАЛ® — капс., р-р	
для приема внутрь.	0,20
РУМИКОЗ® — капс.	0,15
ИТРАЗОЛ® — капс.	0,09
ИТРАКОНАЗОЛ-РА-	
ТИОФАРМ — капс.	0,07
ОРУНГАМИН — капс.	0,06
ИТРАКОНАЗОЛ —	
капс.	0,05
Ифосфамид*	
ХОЛОКСАН — пор. для	
р-ра д/инф.	0,03
Йобегуан [123]]	
М-ЙОДБЕНЗИЛГУА,	
НИДИН, 123-1 — р-р	
для в/в введ.	—
Йопромид*	
УЛЬТРАВИСТ® — р-р	
д/инн.	0,07
Кабазитаксел*	
ДЖЕВТАНА® — конц.	
для р-ра д/инф.	0,05
Каберголин*	
ДОСТИНЕКС® — табл.	0,30
АГАЛАТЕС — табл.	0,11
БЕРГОЛАК — табл.	0,05
Капецитабин*	
КСЕЛОДА® — табл.	
п.п.о.	0,27
ТУАБИН — табл.	
п.п.о.	0,09

Карбоплатин*	
КАРБОПЛАТИН® —	
конц. для р-ра д/инф.	0,06
КАРБОПЛАТИН-ЭБЕ,	
ВЕ — конц. для р-ра	
д/инф.	0,01
Кармусти*	
БИКНУ™ — лиоф.	
д/р-ра д/инф.	0,01
Кетопрофен*	
КЕТОНАЛ® — капс., р-р	
для в/в и в/м введ.,	
сушп. рект., табл. п.п.о.,	
табл. пролонг.	1,41
ОКИ — гран. д/р-ра для	
приема внутрь, сушп.	
рект.	1,01
ФЛАМАКС® — капс.,	
р-р для в/в и в/м введ.	0,79
АРТРОЗИЛЕН — капс.,	
р-р для в/в и в/м введ.,	
сушп. рект.	0,37
ФЛЕКСЕН — капс.,	
сушп. рект.	0,31
КЕТОНАЛ® ДУО —	
капс. с модиф. высвоб.	0,17
ФЛАМАКС ФОРТЕ® —	
табл. п.п.о.	0,16
КЕТОПРОФЕН —	
капс., сушп. рект.	0,11
АРТРУМ — р-р для в/в	
и в/м введ., сушп. рект.,	
табл. пролонг.	0,05
КЕТОПРОФЕН ОРГА,	
НИКА — табл. п.п.о.	0,02
Кеторолак*	
КЕТАНОВ® — р-р для	
в/м введ., табл. п.о., табл.	
п.п.о.	1,81
КЕТОРОЛ® — р-р для	
в/в и в/м введ., р-р для	
в/м введ., табл. п.п.о.	1,23
ДОЛАК — р-р для в/в и	
в/м введ., табл. п.о.	0,24
КЕТОРОЛАК — р-р для	
в/в и в/м введ., р-р для	
в/м введ., табл. п.о., табл.	
п.п.о.	0,20
КЕТОРОЛАК РОМ,	
ФАРМ — р-р для в/в и	
в/м введ.	0,01
Кладрибин*	
ВЕРО-КЛАДРИБИН —	
конц. для р-ра д/инф.	0,03
Клодроновая кислота*	
БОНЕФОС® — капс.,	
конц. д/р-ра для в/в	
введ., табл. п.п.о.	0,08
КЛЮБИР — капс., конц.	
д/р-ра для в/в введ.	0,02

Кодеин + Кофеин + Мета	
мизол натрия* + Парацет	
тамол* + Фенобарбитал*	
СЕДАЛЬГИН-НЕО® —	
табл.	0,77
СЕДАЛ-М® — табл.	0,16
ПЕНТАЛГИН-ICN —	
табл.	0,14
Ланатиниб*	
ТАЙВЕР® — табл.	
п.п.о.	0,07
Левотироксин натрия*	
Л-ТИРОКСИН 50 БЕР,	
ЛИН-ХЕМИ — табл.	0,79
ЭУТИРОКС® — табл.	0,44
Л-ТИРОКСИН 100	
БЕРЛИН-ХЕМИ —	
табл.	0,22
Л-ТИРОКСИН — табл.	0,08
Л-ТИРОКСИН-АК,	
РИ® — табл.	0,06
БАГОТИРОКС — табл.	0,05
Л-ТИРОКСИН-ФАР-	
МАК® — табл.	0,02
Л-ТИРОКСИН 75 БЕР-	
ЛИН-ХЕМИ — табл.	0,02
Л-ТИРОКСИН 125	
БЕРЛИН-ХЕМИ —	
табл.	0,01
Левотироксин натрия* +	
Литионин*	
НОВОТИРАЛ — табл.	0,06
ТИРЕОТОМ® — табл.	0,05
Левовфлоксацин*	
ГЛЕВО — табл. п.п.о.	0,24
ХАЙЛЕФЛОКС — табл.	
п.п.о.	0,08
Лейпторелин*	
ЭЛИГАРД — лиоф.	
д/р-ра для п/к введ.	0,15
ЛЮКРИН ДЕПО® —	
лиоф. д/сусп. для в/м и	
п/к введ. пролонг.	0,10
Леналидомид*	
РЕВЛИМИД — капс.	0,09
Леногастим*	
ГРАНОЦИТ® 34 —	
лиоф. д/р-ра для в/в и	
п/к введ.	0,05
Летрозол*	
ЛЕТРОЗОЛ-ТЕВА —	
табл. п.п.о.	0,09
ФЕМАРА — табл. п.о.	0,08
ЛЕТРОЗОЛ — табл.	
п.п.о.	0,05
ЭКСТАЗА — табл.	0,03
ЭТРУЗИЛ® — табл.	
п.п.о.	0,02

ОРЕТА — табл. п.п.о. 0,01
Линестренол*
 ОРГАМЕТРИЛ — табл. 0,09
Ломустин*
 ДОМУСТИН МЕ,
 ДАК — капс. 0,02
Мелфалан*
 АЛКЕРАН® — лиоф.
 д/р-ра для внутрисосуд.
 введ., табл. п.о., табл.
 п.п.о. 0,12
Меркаптопури*
 ПУРИ-НЕТОЛ® — табл. 0,12
Меропенем*
 МЕРОНЕМ® — пор.
 д/р-ра для в/в введ. 0,33
 МЕРОПЕНЕМ — пор.
 д/р-ра для в/в введ. 0,05
Месна*
 УРОМИТЕКСАН® —
 р-р для в/в введ. 0,04
**Метамизол натрия* + Пи-
 тофенон* + Фентивериния
 бромид***
 СПАЗМАЛГОН® —
 табл. 0,75
 СПАЗАН™ — р-р
 д/ин., табл. 0,35
 БРАЛ — табл. 0,26
 РЕВАЛГИН — р-р
 д/ин., табл. 0,18
 СПАЗМАЛИН® — р-р
 д/ин., табл. 0,12
 МАКСИГАН — табл. 0,07
 БАРАЛГЕТАС — табл. 0,05
 ТРИГАН — р-р д/ин.,
 табл. 0,05
Метилпреднизолон*
 МЕТИПРЕД — лиоф.
 д/р-ра для в/в и в/м
 введ., табл. 0,38
 СОЛУ-МЕДРОЛ® —
 лиоф. д/р-ра для в/в и
 в/м введ. 0,10
 МЕДРОЛ® — табл. 0,09
 ЛЕМОД® — лиоф.
 д/р-ра для в/в и в/м
 введ., табл. 0,02
Метионин*
 МЕТИОНИН — табл.
 п.о. 0,26
Метоклопрамид*
 ЦЕРУКАЛ® — р-р для
 в/в и в/м введ., табл. 0,77
 МЕТОКЛОПРАМИД —
 р-р для в/в и в/м введ.,
 р-р для приема внутрь,
 табл. 0,35

РЕГЛАН® — р-р для в/в
 и в/м введ., р-р для при,
 ема внутрь, табл. 0,15
 ПЕРИНОРМ — р-р для
 в/в и в/м введ., р-р для
 приема внутрь, табл. 0,02
Метотрексат*
 МЕТОТРЕКСАТ —
 конц. для р-ра д/инф.,
 р-р д/ин., табл. 0,25
 МЕТОТРЕКСАТ-ЭБЕ,
 БЕ — конц. для р-ра
 д/инф., р-р д/ин., табл. 0,19
 ВЕРО-МЕТОТРЕК,
 САТ — р-р д/ин. 0,05
 ЭВЕТРЕКС — табл. 0,02
Метронидазол*
 МЕТРОНИДАЗОЛ —
 р-р д/инф., табл. 1,13
 ТРИХОПОЛ® — р-р
 д/инф., табл. 0,92
 ФЛАГИЛ® — р-р д/инф. 0,36
 МЕТРОНИДАЗОЛА
 ТАБЛЕТКИ 0,25 Г —
 табл. 0,25
 КЛИОН — р-р д/инф.,
 табл. 0,11
 МЕТРОНИДА-
 ЗОЛ-АКОС — р-р
 д/инф., табл. 0,09
 МЕТРОНИДАЗОЛ
 НИКОМЕД — р-р
 д/инф., табл. 0,07
 БАЦИМЕКС — р-р
 д/инф. 0,07
Микафунгин*
 МИКАМИН® — лиоф.
 д/р-ра д/инф. 0,07
Митоксантрон*
 МИТОКСАНТРОН —
 конц. д/р-ра для в/в и
 в/плевральн. введ. 0,03
 ОНКОТРОН — конц.
 д/р-ра для в/в и в/плев,
 ральн. введ. 0,01
Митомицин*
 ВЕРО-МИТОМИ,
 ЦИН — лиоф. д/внутри,
 сосуд. и внутривеност.
 р-ра 0,03
Мифепристон*
 ГИНЕСТРИЛ® — табл. 0,19
**Натрия дезоксирибонуклео-
 ат**
 ДЕРИНАТ® — р-р для
 в/м введ. 1,99
Незарабин*
 АТРИАНС — р-р д/инф. 0,02
Нилотиниб*
 ТАСИГНА® — капс. 0,05

Норэтистерон*
 НОРКОЛУТ — табл. 0,19
 ПРИМОЛУТ®-НОР —
 табл. 0,12
Нуклеоспермат натрия
 НУКЛЕОСПЕРМАТ
 НАТРИЯ — р-р для в/м
 и п/к введ. 0,03
Оксалиплатин*
 ЭЛОКСАТИН® — конц.
 для р-ра д/инф. 0,05
 ОКСАЛИПЛАТИН
 МЕДАК — лиоф. д/р-ра
 д/инф. 0,04
 ОКСАЛИПЛА,
 ТИН-ТЕВА — конц. для
 р-ра д/инф. 0,02
 ОКСАЛИПЛА,
 ТИН-ЭБЕВЕ — лиоф.
 д/р-ра д/инф. 0,01
 ЭКЗОРУМ — лиоф.
 д/р-ра д/инф. 0,01
 ГЕССЕДИЛ — лиоф.
 д/р-ра д/инф. 0,01
**Оксодигидроакридинилаце-
 тат натрия**
 НЕОВИР® — р-р для
 в/м введ. 0,25
Октреотид*
 ОКТРЕОТИД — р-р для
 в/в и п/к введ. 0,22
 САНДОСТАТИН — р-р
 для в/в и п/к введ. 0,08
 ОКТРЕОТИД-ДЕПО —
 лиоф. д/сусп. для в/м
 введ. пролонг. 0,06
 ОКТРЕОТИД-ЛОНГ
 ФС — мк/сферы д/сусп.
 для в/м введ. пролонг. 0,05
 ОКТРЕОТИД® ФСИН,
 ТЕЗ — р-р для в/в и п/к
 введ. 0,04
 ОКТРЕТЕКС® — р-р
 для инф. и п/к введ. 0,01
Омепразол*
 ОМЕЗ® — капс. рас,
 твор./кишечн., лиоф.
 д/р-ра д/инф. 3,09
 ОРТАНОЛ® — капс. 0,94
 ОМЕПРАЗОЛ — капс.,
 капс. раствор./кишечн. 0,87
 ЛОСЕК® — капс. рас,
 твор./кишечн., лиоф.
 д/р-ра д/инф. 0,28
 ОМЕЗ® ИНСТА — пор.
 д/сусп. для приема
 внутрь 0,10
 ОМЕПРАЗОЛ САН,
 ДОЗ® — капс. рас,
 твор./кишечн. 0,07

УЛКОЗОЛ® — капс.	
раствор./кишечн.	0,05
ЦИСАГАСТ — капс.	0,05
Ондацетрон*	
ЗОФРАН® — р-р для	
в/в и в/м введ., сироп,	
сушп. рект., табл. д/рас,	
сас., табл. п.о.	0,19
ЛАТРАН® — р-р для в/в	
и в/м введ., табл. п.о.	0,15
ОСЕТРОН® — р-р для	
в/в и в/м введ., табл.	
п.о., табл. п.п.о.	0,06
ЭМЕСЕТ® — р-р для в/в	
и в/м введ., табл. п.п.о.	0,05
ЭМЕТРОН® — р-р для	
в/в и в/м введ., табл.	
п.п.о.	0,04
Офатумумаб*	
АРЗЕРРА® — конц. для	
р-ра д/инф.	0,02
Пазопатиб*	
ВОТРИЕНТ — табл.	
п.п.о.	0,12
Паклитаксел*	
ТАКСОЛ® — конц. для	
р-ра д/инф.	0,09
ПАКЛИТАКСЕЛ —	
конц. для р-ра д/инф.	0,05
ПАКЛИТАКСЕЛ-ТЕ-	
ВА — конц. для р-ра	
д/инф.	0,05
МИТОТАКС® — конц.	
для р-ра д/инф.	0,03
ПАКЛИТАК,	
СЕЛ-ЛЭНС® — конц.	
для р-ра д/инф.	0,02
ПАКЛИТАКСЕЛ-ЭБЕ,	
ВЕ — конц. для р-ра	
д/инф.	0,02
ПАКСЕН® — конц. для	
р-ра д/инф.	0,01
Памидроновая кислота*	
ПАМИДРОНАТ МЕ,	
ДАК — конц. для р-ра	
д/инф.	0,05
Панитумумаб*	
ВЕКТИБИКС — конц.	
для р-ра д/инф.	0,04
Панкреатин	
КРЕОН® 10000 — капс.	
раствор./кишечн.	1,30
КРЕОН® 25000 — капс.	
раствор./кишечн.	0,78
ПАНКРЕАТИН — табл.	
п.о. раствор./кишечн.	0,69
ПАНЗИНОРМ® ФОР,	
ТЕ 20000 — табл. п.о.	
раствор./кишечн.	0,42

ЭРМИТАЛЬ — капс.	
раствор./кишечн.	0,32
МЕЗИМ® ФОРТЕ	
10000 — табл. п.о. рас,	
твор./кишечн.	0,28
ПЕНЗИТАЛ — табл. п.о.	
раствор./кишечн.	0,18
МИКРАЗИМ® — капс.	
раствор./кишечн.	0,18
ГАСТЕНОРМ ФОР,	
ТЕ — табл. п.о. рас,	
твор./кишечн.	0,10
ПАНГРОЛ® 10000 —	
капс. раствор./кишечн.	0,10
ПАНКРЕАТИНА ТАБ,	
ЛЕТКИ (РАСТВОРИ,	
МЫЕ В КИШЕЧНИ,	
КЕ) 25 ЕД — табл. п.о.	
раствор./кишечн.	0,08
МЕЗИМ® 20000 — табл.	
п.о. раствор./кишечн.	0,07
ПАНГРОЛ® 25000 —	
капс. раствор./кишечн.	0,06
ПАНЦИТРАТ — капс.	
раствор./кишечн.	0,06
ГАСТЕНОРМ ФОРТЕ	
10000 — табл. п.о. рас-	
твор./кишечн.	0,02
Парацетамол* + Трама-	
дол*	
ЗАЛДИАР — табл. п.о.	0,31
Парексисиб*	
ДИНАСТАТ — лиоф.	
д/р-ра д/ин.	0,02
Пеметрексед*	
АЛИМТА® — лиоф.	
д/р-ра д/инф.	0,05
Пентетреотид	
ОКТРЕОТИД 111 IN —	
лиоф. д/р-ра для в/в	
введ.	0,01
Плериксафор*	
МОЗОБАИЛ — р-р для	
п/к введ.	—
Позаконазол*	
НОКСАФИЛ® — сусп.	
для приема внутрь.	0,05
Преднизолон*	
ПРЕДНИЗОЛОН — р-р	
д/ин., табл.	0,87
ПРЕДНИЗОЛОНА	
ТАБЛЕТКИ — табл.	0,16
ПРЕДНИЗОЛОН НИ,	
КОМЕД — табл.	0,08
Прокрабазин*	
НАТУЛАН — капс.	0,04
Прометазин*	
ПИПОЛЬФЕН® — р-р	
для в/в и в/м введ., табл.	
п.о.	0,14

Пэгаспаргаза*	
ОНКАСПАР — р-р для	
в/в и в/м введ.	0,02
Пэгфилграстим*	
НЕУЛАСТИМ — р-р	
для п/к введ.	0,03
Ралтитрексид*	
ТОМУДЕКС — лиоф.	
д/р-ра д/инф.	0,01
Ритуксимаб*	
МАБТЕРА® — конц. для	
р-ра д/инф.	0,37
Руксолитиниб	
ДЖАКАВИ — табл.	0,04
Серотонин	
СЕРОТОНИН — р-р	
для в/в и в/м введ.	0,06
Сорафениб*	
НЕКСАВАР® — табл.	
п.п.о.	0,07
Спинолактон*	
ВЕРОШИПИРОН —	
капс., табл.	0,79
СПИРОНОЛАКТОН —	
табл.	0,12
АЛЬДАКТОН — табл.	0,07
СПИРИКС® — табл.	0,06
Стронция хлорид [89Sr]	
СТРОНЦИЯ ХЛОРИД,	
89SR — р-р для в/в введ.	0,01
СТРОНЦИЯ-89 ХЛО-	
РИД — р-р для в/в введ.	—
Сунитиниб*	
СУТЕНТ® — капс.	0,09
Такролимус*	
ПРОГРАФ® — капс.	0,12
АДВАГРАФ® — капс.	
пролонг.	0,05
Тамоксифен*	
ТАМОКСИФЕН —	
табл.	0,27
НОЛВАДЕКС — табл.	
п.о.	0,05
ТАМОКСИФЕН ГЕК,	
САЛ — табл. п.о.	0,05
ТАМОКСИФЕН-ЭБЕ,	
ВЕ — табл.	0,03
Тегафур*	
ФТОРАФУР® — капс.	0,05
Тегафур* + Урацил	
УФТ™ — капс.	—
Темозоломид*	
ТЕМОДАЛ® — капс.	0,30
Темсиrolимус*	
ТОРИЗЕЛ — конц. для	
р-ра д/инф.	0,02

Тестостерон (смесь эфиров)ОМНАДРЕН® 250 — р-р
д/ин. масл. 0,34СУСТАНОН-250 — р-р
д/ин. масл. 0,30**Тиамазол***ТИРОЗОЛ® — табл.
п.п.о. 0,18**Тимуса экстракт**ТАКТИВИН® — р-р для
п/к введ. 0,43**Тинидазол* + Ципрофлоксацин***ЦИПРОЛЕТ® А — табл.
п.п.о. 0,24**Топотекан***ГИКАМТИН® — лиоф.
д/р-ра д/инф. 0,02**Торемифен***

ФАРЕСТОН — табл. 0,07

Трабектедин*ЙОНДЕЛИС® — лиоф.
д/р-ра д/инф. 0,05**Трамадол***ТРАМАДОЛ — р-р
д/ин., табл. 0,39

ТРАМАЛ® — р-р д/ин. 0,32

ТРАМАДОЛ ЛАННА-
ХЕР — р-р д/ин. 0,05**Трастузумаб***ГЕРЦЕПТИН® — лиоф.
д/р-ра д/инф. 0,28**Треосульфат***ТРЕОСУЛЬФАТ МЕ,
ДАК — пор. для р-ра
д/инф. 0,01**Третиноин***

ВЕСАНОИД — капс. 0,05

Триамцинолон*

КЕНАЛОГ® — табл. 0,26

Полькортолон — табл.

..... 0,13

Трипторелин*ДИФЕРЕЛИН® —
лиоф. д/р-ра для п/к
введ., лиоф. д/сусп. для
в/м введ. пролонг. 0,49**ДЕКАПЕПТИЛ ДЕ,**ПО — лиоф. д/сусп. для
в/м и п/к введ. пролонг. 0,05**ДЕКАПЕПТИЛ — р-р**

для п/к введ. 0,05

Тропистерон*НАВОБАН® — капс., р-р
для в/в введ. 0,04**ТРОПИДОЛ — р-р**

для в/в введ. 0,02

Улипристал*

ЭСМИЯ® — табл. 0,85

Фактор некроза опухоли**лей-тимозин альфа-1 рео****комбинантный**РЕФНОТ® — лиоф.
д/р-ра для п/к введ. 0,12**Фентанил***

ДЮРОГЕЗИК® — ТТС 0,18

ФЕНДИВИЯ™ — ТТС 0,08

ДЮРОГЕЗИК® МАТ,

РИКС — ТТС 0,05

Филграстим*НЕЙПОГЕН® — р-р для
в/в и п/к введ., р-р для
п/к введ. 0,10**ЛЕЙКОСТИМ® — р-р**

для в/в и п/к введ. 0,10

ЗАРСИО — р-р для в/в

и п/к введ. 0,03

ГРАНОГЕН® — р-р для

в/в и п/к введ. 0,01

ИММУГРАСТ® — р-р

для в/в и п/к введ. 0,01

Флударабин*ФЛУДАРА® — лиоф.
д/р-ра для в/в введ.,
табл. п.п.о. 0,04**ВЕРО-ФЛУДАРА-**БИН — лиоф. д/р-ра для
в/в введ. 0,01**ФЛУДАРАБИН-ТЕ-**ВА — конц. д/р-ра для
в/в введ. 0,01**Флудезоксиглюкоза [18F]**ФТОРДЕЗОКСИГЛЮ,
КОЗА, 18 F — р-р для
в/в введ. 0,02**Флуконазол***ФЛЮКОСТАТ® —
капс., р-р д/инф., р-р для
в/в введ. 0,93**ФЛУКОНАЗОЛ —**

капс., р-р д/инф. 0,83

ДИФЛЮКАН® — капс.,пор. д/сусп. для приема
внутрь, р-р д/инф., р-р
для в/в введ. 0,61**МИКОСИСТ® — капс.,**

р-р д/инф. 0,29

МИКОМАКС® — капс.,

р-р д/инф. 0,09

ДИФЛАЗОН® — капс.,

р-р д/инф. 0,06

МИКОФЛЮКАН® —

р-р д/инф., табл. 0,05

Флутамид*

ФЛУТАМИД — табл. 0,10

ФЛУТАМИД САН

ДОЗ® — табл. 0,01

ФЛУЦИНОМ® — табл. 0,01

Фолиевая кислота*ФОЛИЕВАЯ КИСЛО,
ТА — табл. 0,78

ФОЛАЦИН — табл. 0,14

Фолиниевая кислота*НАТРИОФОЛИН МЕ,
ДАК — р-р для в/в введ. 0,01**Фотемустин***МЮСТОФОРАН® —
пор. для р-ра д/ин. 0,02**Фторурацил***5-ФТОРУРА,
ЦИЛ-ЭБЕВЕ — р-р
д/инф. концентр. 0,08**Фулвестрант***ФАЗЛОДЕКС® — р-р
для в/м введ. 0,08**Хлорамбуцил***ЛЕЙКЕРАН® — табл.
п.о. 0,16**Цетуксимаб***ЭРБИТУКС® — р-р
д/инф. 0,05**Цефотаксим***ЦЕФОТАКСИМ — пор.
д/р-ра для в/в и в/м
введ. 0,52**КЛАФОРАН® — пор.**д/р-ра для в/в и в/м
введ. 0,42**ЦЕФАБОЛ® — пор.**д/р-ра для в/в и в/м
введ. 0,16**ЦЕФОСИН® — пор.**д/р-ра для в/в и в/м
введ. 0,08**ЦЕФОТАКСИМ САН,**ДОЗ — пор. д/р-ра для
в/в и в/м введ. 0,01**Циклофосфамид***ЦИКЛОФОСФАН —
пор. для р-ра д/ин. 0,23**ЭНДОКСАН — пор.**д/р-ра для в/в введ.,
табл. п.с.о. 0,12**Ципрогептадин***ПЕРИТОЛ® — сироп,
табл. 0,10**Ципротерон***

АНДРОКУР® — табл. 0,15

АНДРОКУР® ДЕПО —

р-р для в/м введ. масл. 0,05

Цисплатин*ПЛАТИДИАМ — конц.
для р-ра д/инф. и внутр.
рибрюшн. введ. 0,01

ЦИСПЛАТИН-ЭБЕ,
ВЕ — конц. для р-ра
д/инф. 0,01

*Цитарабин**

ЦИТОЗАР® — р-р д/ин. 0,05

АЛЕКСАН — р-р д/ин. 0,03

*Эверолимус**

АФИНИТОР® — табл. 0,11

*Эксеместан**

АРОМАЗИН® — табл.
п.о. 0,07

*Элтромбопаг**

РЕВОЛЕЙД — табл. п.п.о. 0,10

*Эпирубицин**

ЭПИРУБИЦИН-ЭБЕ,
ВЕ — конц. д/р-ра для
в/в и в/полост. введ. 0,02

ВЕРО-ЭПИРУБИ,
ЦИН — лиоф. д/внутри,
сосуд. и внутрипузыри.
введ. 0,01

*Эпоэтин альфа**

ЭРАЛЬФОН® — р-р для
в/в и п/к введ. 0,15

ЭПРЕКС® — р-р для в/в
и п/к введ. 0,10

ЭПОКРИН — р-р для
в/в и п/к введ. 0,07

БИНОКРИТ® — р-р для
в/в и п/к введ. 0,07

*Эпоэтин бета**

ЭРИТРОПОЭТИН —
р-р для в/в
и п/к введ. 0,28

РЕКОРМОН® — лиоф.
д/р-ра для п/к введ., р-р
для в/в и п/к введ. 0,12

ЭПОСТИМ® — р-р для
в/в и п/к введ. 0,08

ЭРИТРОСТИМ® — р-р
для в/в и п/к введ. 0,05

*Эрибулин**

ХАЛАВЕН — р-р для
в/в введ. 0,06

*Эрлотиниб**

ТАРЦЕВА® — табл.
п.п.о. 0,08

*Этопозид**

ЭТОПОЗИД — конц.
для р-ра д/инф. 0,04

ЭТОПОЗИД-ЭБЕВЕ —
конц. для р-ра д/инф. 0,01

ГЛАВА 1. НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПО МКБ-10

Указатель основан на принятой Минздравом России в 1997 году Между, народной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр — МКБ-10.

Данный указатель содержит торговые названия лекарственных средств, применяемых в онкологической и онкогематологической практике, сгруппированные по заболеваниям. Последним уровнем является трехзначный по МКБ-10. Рядом с торговым названием лекарственного средства приводятся его лекарственные формы и фирма-изготовитель. Все торговые названия имеют ссылку на страницу его описания в Главе 2.

КЛАСС II. C00-D48. Новообразования

C00-C97. Злокачественные новообразования

C15-C26. Злокачественные новообразования органов пищеварения

C15. Злокачественное новообразование пищевода

ОКТРЕОТИД-ДЕПО:

лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг.; лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (Фарм-Синтез ЗАО) 276

C16. Злокачественное новообразование желудка

ОКТРЕОТИД-ДЕПО:

лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг.; лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (Фарм-Синтез ЗАО) 276

ТАКСОТЕР*: конц. для р-ра д/инф. (Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп») 337

C18. Злокачественное новообразование ободочной кишки

ОКТРЕОТИД-ДЕПО:

лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг.; лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (Фарм-Синтез ЗАО) 276

ЭЛОКСАТИН*: конц. для р-ра д/инф. (Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп») 406

C19. Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения

ЭЛОКСАТИН*: конц. для р-ра д/инф. (Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп») 406

C20. Злокачественное новообразование прямой кишки

ЭЛОКСАТИН*: конц. для р-ра д/инф. (Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп») 406

C22. Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков

НЕКСАВАР*: табл. п.п.о. (Bayer Pharmaceuticals AG) 256

ОКТРЕОТИД-ДЕПО: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг.; лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (Фарм-Синтез ЗАО) 276

C25. Злокачественное новообразование поджелудочной железы

ОКТРЕОТИД-ДЕПО: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг.; лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг.; лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (Фарм-Синтез ЗАО) 276

ОКТРЕТЕКС*: р-р для инф. и п/к введ. (Cotex ФармФирма) 284

ЭРМИТАЛЬ*: капс. рас. твор./кишечн. (STADA CIS) 424

C26. Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных органов пищеварения

ОКТРЕОТИД-ДЕПО:

лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (Фарм-Синтез ЗАО) 276

ОКТРЕТЕКС*: р-р для инф. и п/к введ. (Cotex ФармФирма) 284

C30-C39. Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки

C34. Злокачественное новообразование бронхов и легкого

ОКТРЕОТИД 111 IN:

лиоф. д/р-ра для в/в введ. (Фарм-Синтез ЗАО) 274

ТАКСОТЕР*: конц. для р-ра д/инф. (Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп») 337

C40-C41. Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей

C40. Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей (C40.9 Костей и су/

ставных хрящей
конечности неуточненной
локализации)

ДЕКСАЛГИН®: р-р для
в/в и в/м введ. (*Ber-
lin-Chemie AG/Menarini
Group*)..... 138

ДЕКСАЛГИН® 25: табл.
п.п.о. (*Berlin-Chemie
AG/Menarini Group*)... 143

**C41. Злокачественное но/
вообразование костей и
суставных хрящей других
и неуточненных локализа-
ций (остеосаркома, рак
остеогенный)**

АКНОМИД Д®: р-р для
в/в введ. и перфуз. (*Ади-
ком ООО*) 45

**C43-C44. Меланома и другие
злокачественные новообра-
зования кожи**

**C43. Злокачественная ме-
ланома кожи**
МЮСТОФОРАН®: пор.
для р-ра д/ин. (*Les Labo-
ratoires Servier*) 251

**C45-C49. Злокачественные
новообразования мезотелиа-
льной и мягких тканей**

**C49. Злокачественное но-
вообразование других т/и
пов соединительной и
мягких тканей**

АКНОМИД Д®: р-р для
в/в введ. и перфуз. (*Ади-
ком ООО*) 45

**C50. Злокачественные ново-
образования молочной же-
лезы**

БУСЕРЕЛИН-ДЕПО:
лиоф. д/супс. для в/м
введ. пролонг.
(*Фарм-Синтез ЗАО*)... 93

ОКТРЕОТИД, 111 IN:
лиоф. д/р-ра для в/в
введ. (*Фарм-Синтез
ЗАО*) 274

ТАКСОТЕР®: конц. для
р-ра д/инф. (*Предста-
вительство Акционер-
ного общества «Сано-
фи-авентис групп»*) 337

ХАЛАВЕН: р-р для в/в
введ. (*Eisai Europe Limi-
ted*) 387

**C51-C58. Злокачественные
новообразования женских
половых органов**

**C56. Злокачественное но/
вообразование яичника**

АКНОМИД Д®: р-р для
в/в введ. и перфуз. (*Ади-
ком ООО*) 45

ТАКСОТЕР®: конц. для
р-ра д/инф. (*Предста-
вительство Акционер-
ного общества «Сано-
фи-авентис групп»*) 337

ЭЛОКСАТИН®: конц.
для р-ра д/инф. (*Пред-
ставительство Акцио-
нерного общества «Сано-
фи-авентис групп»*)... 406

**C58. Злокачественное но/
вообразование плаценты**

АКНОМИД Д®: р-р для
в/в введ. и перфуз. (*Ади-
ком ООО*) 45

**C60-C63. Злокачественные
новообразования мужских
половых органов**

**C61. Злокачественное но-
вообразование предстате-
льной железы**

АНДРОКУР®: табл.
(*Bayer Pharmaceuticals
AG*)..... 50

АНДРОКУР® ДЕПО: р-р
для в/м введ. масл. (*Bay-
er Pharmaceuticals AG*) ... 50

БУСЕРЕЛИН-ДЕПО:
лиоф. д/супс. для в/м
введ. пролонг.
(*Фарм-Синтез ЗАО*)... 93

ДЖЕВТАНА®: конц. для
р-ра д/инф. (*Предста-
вительство Акционер-
ного общества «Сано-
фи-авентис групп»*) 148

КАЛУМИД®: табл. п.п.о.
(*Gedeon Richter*) 185

ОКТРЕОТИД-ДЕПО:
лиоф. д/супс. для в/м
введ. пролонг.
(*Фарм-Синтез ЗАО*)... 276

ТАКСОТЕР®: конц. для
р-ра д/инф. (*Предста-
вительство Акционер-
ного общества «Сано-
фи-авентис групп»*) 337

ФИРМАГОН: лиоф.
д/р-ра для п/к введ. (*Fer-
ring Pharmaceuticals*) ... 367

**C62. Злокачественное но/
вообразование яичка**

АКНОМИД Д®: р-р для
в/в введ. и перфуз. (*Ади-
ком ООО*) 45

**C64-C68. Злокачественные
новообразования мочевых
путей**

**C64. Злокачественное но/
вообразование почки, кро-
ме почечной лоханки**

АКНОМИД Д®: р-р для
в/в введ. и перфуз. (*Ади-
ком ООО*) 45

НЕКСАВАР®: табл. п.п.о.
(*Bayer Pharmaceuticals
AG*)..... 256

**C69-C72. Злокачественные
новообразования глаза, го-
ловного мозга и других отде-
лов центральной нервной си-
стемы**

**C71. Злокачественное но-
вообразование головного
мозга**

МЮСТОФОРАН®: пор.
для р-ра д/ин. (*Les Labo-
ratoires Servier*) 251

**C72. Злокачественное но/
вообразование спинного
мозга, черепных нервов и
других отделов централь-
ной нервной системы
(C72.9 Центральной нер-
вной системы неуточнен-
ного отдела)**

ОКТРЕОТИД, 111 IN:
лиоф. д/р-ра для в/в
введ. (*Фарм-Синтез
ЗАО*) 274

**C73-C75. Злокачественные
новообразования щитовид-
ной железы и других эндок-
ринных желез**

**C73. Злокачественное но/
вообразование щитовид-
ной железы**

ЭУТИРОКС®: табл. (*Ta-
keda Pharmaceuticals Li-
mited Liability Compa-
ny*)..... 434

C75. Злокачественное новообразование других эндокринных желез и родственных структур (C75.1 Гипофиза)

ОКТРЕОТИД-ДЕПО: лиоф. д/суп. для в/м введ. пролонг. (Фарм-Синтез ЗАО) ... 276
ОКТРЕТЕКС®: р-р для инф. и п/к введ. (Сотекс ФармФирма) ... 284

C76-C80. Злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций

C76. Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций (C76.0 Головы, лица и шеи)

ОКТРЕОТИД, 111 IN: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (Фарм-Синтез ЗАО) ... 274
ТАКСОТЕР®: конц. для р-ра д/инф. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») ... 337

C78. Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения

ОКТРЕОТИД-ДЕПО: лиоф. д/суп. для в/м введ. пролонг.; лиоф. д/суп. для в/м введ. пролонг. (Фарм-Синтез ЗАО) ... 276

C79. Вторичное злокачественное новообразование других локализаций (C79.5 Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга, C79.8 Вторичное злокачественное новообразование других уточненных локализаций)

АНДРОКУР®: табл. (Bayer Pharmaceuticals AG) ... 50
БОНЕФОС®: капс.; конц. д/р-ра для в/в введ.; табл. п.п.о. (Bayer Pharmaceuticals AG) ... 79

ДЖЕВТАНА®: конц. для р-ра д/инф. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») ... 148

НЕКСАВАР®: табл. п.п.о. (Bayer Pharmaceuticals AG) ... 256

РЕЗОРБА: лиоф. д/р-ра д/инф. (Фарм-Синтез ЗАО) ... 321

РЕЗОСКАН, 99MTC: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (Фарм-Синтез ЗАО) ... 327

C80. Злокачественное новообразование без уточнения локализации

АКНОМИД Д®: р-р для в/в введ. и перфуз. (Ади-ком ООО) ... 45

БОНЕФОС®: капс.; конц. д/р-ра для в/в введ.; табл. п.п.о. (Bayer Pharmaceuticals AG) ... 79

КЕТОНАЛ®: супп. рект. (Сандоз ЗАО) ... 200

ОКТРЕОТИД-ДЕПО: лиоф. д/суп. для в/м введ. пролонг.; лиоф. д/суп. для в/м введ. пролонг. (Фарм-Синтез ЗАО) ... 276

РЕЗОРБА: лиоф. д/р-ра д/инф. (Фарм-Синтез ЗАО) ... 321

РЕЗОСКАН, 99MTC: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (Фарм-Синтез ЗАО) ... 327

ФЛАМАКС®: р-р для в/в и в/м введ. (Сотекс ФармФирма) ... 372

C81-C96. Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей

C82. Фолликулярная [нодулярная] неходжкинская лимфома

ФЛУДАРА®: табл. п.п.о. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») ... 376

C84. Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы

ТИМОДЕПРЕССИН®: р-р для в/м введ.; спрей наз. доз. (Фарма Био ООО) ... 341

C85. Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы (C85.9 Неходжкинская лимфома неуточненного типа)

ТИМОДЕПРЕССИН®: р-р для в/м введ.; спрей наз. доз. (Фарма Био ООО) ... 341

ФЛУДАРА®: лиоф. д/р-ра для в/в введ.; табл. п.п.о. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») ... 376

ЭРАЛЬФОН®: р-р для в/в и п/к введ. (Сотекс ФармФирма) ... 414

C90. Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования (C90.0 Множественная миелома)

БОНЕФОС®: капс.; конц. д/р-ра для в/в введ.; табл. п.п.о. (Bayer Pharmaceuticals AG) ... 79

ИНТРАТЕКТ®: р-р д/инф. (Biotest Pharma) ... 180

РЕВЛИМИД®: капс. (Cel-gene International Holdings Corporation) ... 307

РЕЗОРБА: лиоф. д/р-ра д/инф. (Фарм-Синтез ЗАО) ... 321

C91. Лимфоидный лейкоз [лимфолейкоз] (C91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз)

ИНТРАТЕКТ®: р-р д/инф. (Biotest Pharma) ... 180

ТИМОДЕПРЕССИН®: р-р для в/м введ.; спрей наз. доз. (Фарма Био ООО) ... 341

ФЛУДАРА*: лиоф.
д/р-ра для в/в введ.; табл.
п.п.о. (*Представитель-
ство Акционерного об-
щества «Санофи-авен-
тис груп»*)..... 376

ЭРАЛЬФОН*: р-р для
в/в и п/к введ. (*Сотекс
ФармФирма*)..... 414

C92. Миелоидный лейкоз [миелолейкоз] (C92.0

Острый миелоидный лей- коз, C92.9 Миелоидный лейкоз неуточненный)

ВАЙДАЗА: лиоф. д/сусп.
для п/к введ. (*Celgene
International Holdings
Corporation*)..... 97

ЭРАЛЬФОН*: р-р для
в/в и п/к введ. (*Сотекс
ФармФирма*)..... 414

C999*. Диагностика злокаче- ственных новообразований

ОКТРЕОТИД, 111 IN:
лиоф. д/р-ра для в/в
введ. (*Фарм-Синтез
ЗАО*)..... 274

РЕЗОСКАН, 99МТС:
лиоф. д/р-ра для в/в
введ. (*Фарм-Синтез
ЗАО*)..... 327

D00-D09. Новообразования in situ

D01. Карцинома in situ дру- гих и неуточненных органов пищеварения (D01.4 Других и неуточненных частей ки- шечника)

ОКТРЕТЕКС*: р-р для
инф. и п/к введ. (*Сотекс
ФармФирма*)..... 284

D10-D36. Доброкачествен- ные новообразования

D13. Доброкачественные новообразования других и неточно обозначенных орга- нов пищеварения (D13.7 Островковых клеток подже- лудочной железы)

ОКТРЕТЕКС*: р-р для
инф. и п/к введ. (*Сотекс
ФармФирма*)..... 284

D24. Доброкачественное по- вообразование молочной железы

ЭСМИЯ*: табл. (*Gedeon
Richter*)..... 427

D25. Лейомиома матки

БУСЕРЕЛИН: спрей наз.
доз. (*Фарм-Синтез
ЗАО*)..... 90

БУСЕРЕЛИН-ДЕПО:
лиоф. д/сусп. для в/м введ.
продолг.; лиоф. д/сусп. для
в/м введ. продолг.
(*Фарм-Синтез ЗАО*).... 93

D26. Другие доброкачест- венные новообразования матки

БУСЕРЕЛИН: спрей наз.
доз. (*Фарм-Синтез ЗАО*)... 90

БУСЕРЕЛИН-ДЕПО:
лиоф. д/сусп. для в/м
введ. продолг.
(*Фарм-Синтез ЗАО*)... 93

D34. Доброкачественное по- вообразование щитовидной железы

ТИРОЗОЛ*: табл. п.п.о.
(*Takeda Pharmaceuticals
Limited Liability Compa-
ny*)..... 345

D35. Доброкачественное по- вообразование других и неу- точненных эндокринных же- лез (D35.2 Гипофиза)

ОКТРЕТЕКС*: р-р для
инф. и п/к введ. (*Сотекс
ФармФирма*)..... 284

D36. Доброкачественное по- вообразование других и неу- точненных локализаций (атеромы пагноившиеся)

ХАЙЛЕФЛОКС: табл.
п.п.о. (*HiGlance Labora-
tories Pvt. Ltd.*)..... 381

D37-D48. Новообразования неопределенного или неиз- вестного характера

D44. Новообразование не- определенного или неизвест- ного характера эндокринных желез (D44.3 Гипофиза, D44.8 Поражение более чем одной эндокринной железы)

ОКТРЕТЕКС*: р-р для
инф. и п/к введ. (*Сотекс
ФармФирма*)..... 284

ОМЕЗ*: капс. рас-
твор./кишечн. (*Dr. Red-
dy's Laboratories Ltd.*)... 290

ОРТАНОЛ*: капс. (*Сан-
доз ЗАО*)..... 295

D46. Миелодиспластические синдромы

ВАЙДАЗА: лиоф. д/сусп.
для п/к введ. (*Celgene
International Holdings
Corporation*)..... 97

КЛАСС III. D50-D89. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм

D60-D64. Апластические и другие анемии

D63. Анемия при хрониче- ских болезнях, классифици- рованных в других рубриках (D63.0 Анемия при новооб- разованиях (C00-D48+))

ЛИКФЕРР100*: р-р для
в/в введ. (*Сотекс Фар-
мФирма*)..... 208

МАЛЬТОФЕР*: капли
для приема внутрь; р-р
для в/м введ.; р-р для
приема внутрь; сироп;
табл. жев. (*Takeda Phar-
maceuticals Limited Lia-
bility Company*)..... 214

МАЛЬТОФЕР* ФОЛ:
табл. жев. (*Takeda Phar-
maceuticals Limited Lia-
bility Company*)..... 222

ФЕРРУМ ЛЕК*: р-р для
в/м введ.; сироп; табл.
жев. (*Сандоз ЗАО*).... 361

ЭРАЛЬФОН*: р-р для
в/в и п/к введ. (*Сотекс
ФармФирма*)..... 414

КЛАСС XIV. N00-N99. Болезни мочеполовой системы**N60-N64. Болезни молочной железы****N60. Доброкачественная дисплазия молочной железы (N60.1 Диффузная кистоз/ная мастопатия)****ВОБЭНЗИМ:** табл. п.о. раствор./кишечн. (*Mucos Pharma GmbH & Co, KG*)..... 109**МАСТОДИНОН®:** капли для приема внутрь; табл. (*Bionorica SE*) 224**КЛАСС XVIII. R00-R99. Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках****R10-R19. Симптомы и признаки, относящиеся к системе пищеварения и брюшной полости****R18. Асцит**
ВЕРОШПИРОН: капсул.; табл. (*Gedeon Richter*) ... 105**КЛАСС XIX. S00-T98. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин****T36-T50. Отравление лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами****ТИМОДЕПРЕССИН®:** р-р для в/м введ.; спрей наз. доз. (*Фарма Био ООО*)..... 341**КЕТОНАЛ®:** капсул.; р-р для в/в и в/м введ.; табл. п.п.о.; табл. пролонг. (*Сандоз ЗАО*) 190**T45. Отравление препаратами преимущественно системного действия и гематологическими агентами, не классифицированное в других рубриках****ГЕПТРАЛ®:** лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ.; табл. п.о. раствор./кишечн. (*Abbott Laboratories*) ... 125**T88. Другие осложнения хирургических и терапевтических вмешательств, не классифицированные в других рубриках (T88.9 Осложнение хирургического и терапевтического вмешательства неуточненное)****ДЕКСАЛГИН®:** р-р для в/в и в/м введ. (*Berlin-Chemie AG/Menarini Group*)..... 138**КЕТОНАЛ® ДУО:** капсул. с модиф. высвоб. (*Сандоз ЗАО*) 204**T80-T88. Осложнения хирургических и терапевтических вмешательств, не классифицированные в других рубриках****ДЕКСАЛГИН® 25:** табл. п.п.о. (*Berlin-Chemie AG/Menarini Group*)... 143**НЕМУЛЕКС®:** гран. д/сусп. для приема внутрь (*Сотекс Фарм-Фирма*)..... 264**T86. Отмирание и отторжение пересаженных органов и тканей****ЗАЛДИАР:** табл. п.о. (*STADA CIS*) 162**ТРАУМЕЛЬ® С:** капли д/приема внутрь гомео, пат.; мазь д/наружн. прим. гомеопат.; р-р для в/м и околотуст. введ. гомеопат.; табл. д/рассас. (*Heel*)..... 350**ФЛАМАКС®:** р-р для в/в и в/м введ. (*Сотекс ФармФирма*) 372**КЛАСС XXI. Z00-Z99. Факторы, влияющие на состояние здоровья и обращения в учреждения здравоохранения****Z00-Z13. Обращения в учреждения здравоохранения для медицинского осмотра и обследования****Z03. Медицинское наблюдение и оценка при подозрении на заболевание или патологическое состояние (Z03.1 Наблюдение при подозрении на злокачественную опухоль)****ГАДОВИСТ®:** р-р для в/в введ. (*Bayer Pharmaceuticals AG*)..... 116**Z40-Z54. Обращения в учреждения здравоохранения в связи с необходимостью проведения специфических процедур и получения медицинской помощи**

Z51. Другие виды медицин/ской помощи (Z51.1 Химио/терапия по поводу новообра/зования, Z51.0 Курс радио/терапии)

БАКТИСТАТИН® : капс. (STADA CIS)	63
БИФИДУМ-МУЛЬ, ТИ®-1 : капс.; пор. (Ам- фита ЗАО)	77
БИФИДУМ-МУЛЬ, ТИ®-2 : капс. (Амфита ЗАО)	77
БИФИДУМ-МУЛЬ, ТИ®-3 : капс. (Амфита ЗАО)	77
ВОБЭНЗИМ : табл. п.о. раствор./кишечн. (Micos Pharma GmbH & Co, KG)	109

ГЕЛЬ-ПЛЕНКА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЛА, ДОННО-ПОДОШВЕН, НОГО СИНДРОМА «ЭЛИМА»: гель-пленка (Medac)	123
ГРАНОЦИТ® 34 : лиоф. д/р-ра для в/в и п/к введ. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	132
ЗАРСИО : р-р для в/в и п/к введ. (Сандоз ЗАО) ..	167
КАПОСОЛ® РАСТВОР СОЛЕВОЙ ГИПЕРНА, СЫЩЕННЫЙ ДЛЯ ПОЛОСКАНИЯ ПОЛО, СТИ РТА : р-р д/местн. прим. (Робертс Хелске- ар ООО)	189

МИКОСИСТ® : капс.; р-р д/инф. (Gedeon Richter) ..	234
НОРМОСПЕКТРУМ® ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ : капс. (Амфита ЗАО)	268
НОРМОСПЕКТРУМ® ДЛЯ ДЕТЕЙ : капс.; пор. (Амфита ЗАО)	271
ПОЛИОКСИДОНИЙ® : лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим.; супп. ваг./рект. (Петровакс фарм НПО)	298
ХИЛАК® ФОРТЕ : капли для приема внутрь (Teva)	394
ЭРАЛЬФОН® : р-р для в/в и п/к введ. (Сотекс ФармФирма)	414

ГЛАВА 2. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Адеметионин* (Ademetionine*)

✎ *Синонимы*

Гептрал®: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. п.о. раствор./кишечн. (Abbott Laboratories) 125

Азацитидин* (Azacitidine*)

✎ *Синонимы*

Вайдаза: лиоф. д/сусп. для п/к введ. (Celgene International Holdings Corporation) 97

Азоксимера бромид* (Azoximer bromide*)

✎ *Синонимы*

Полиоксидоний®: лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим., сусп. ваг./рект., табл. (Петровакс фарм НПО) 298

АКНОМИД Д®

Дактиномицин* 138

Адиком ООО (Россия)

СОСТАВ

Раствор для внутривенно/
го введения и перфузии 1 мл

активное вещество:

дактиномицин. 0,5 мг

вспомогательное вещество: рео, полиглюкин, раствор для инфузий (10% раствор декстрана, с молекулярной массой от 3000 до 4000, в изотоническом растворе натрия хлорида) — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. Раствор: прозрачная жидкость золотистого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Фармакологическое действие дактиномицина преимущественно противоопухолевое, однако, кроме того, препарат

обладает антибактериальным, противогрибковым эффектом.

В основе механизма противоопухолевого действия препарата лежит образование комплекса с ДНК и нарушение ее матричной активности. При этом дактиномицин интеркалирует между парами азотистых оснований гуанин-цитозин ДНК и препятствует движению РНК-полимеразы, нарушая т.о. транскрипцию.

Имеются сведения об ингибирующем влиянии на топоизомеразу II.

Противоопухолевый эффект не зависит от фазы клеточного цикла.

Препарат обладает антибактериальным эффектом в отграмположительных и грамотрицательных бактерий и противогрибковым действием, однако, вследствие высокой токсичности (ЛД₅₀ — 0,791), в качестве противомикробного средства не применяется. Кроме того, дактиномицин обладает иммунодепрессивной активностью.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При в/в введении препарат накапливается в



р-р для в/в введ. и перфуз.
0,5 мг/мл, амп. 1 мл [с нож. амп.],
нач. картон. 5
АКНОМИД Д®

ядерных клетках, в незначительной степени проникает через ГЭБ (<10%); проникает через плаценту. В значительной степени связывается с белками тканей.

Метаболизируется слабо. $T_{1/2}$ составляет 36 ч. Выводится с желчью — 50% в неизмененном виде, почками — 10% в неизмененном виде. При болюсных в/в инфузиях дактиномицина у взрослых в дозах от 0,7 до 1,5 мг/м² — $C_{\max}$ препарата в количестве 25,1 нг/мл отмечается через 15 мин после введения. Средняя величина концентрации дактиномицина через 6 ч составляет 2,67 мг/л.

ПОКАЗАНИЯ

- нефробластома (опухоль Вильмса);
- рабдомиосаркома;
- саркома Юинга;
- несеминомные злокачественные опухоли яичка;
- трофобластические опухоли;
- местноресидивирующие или местнораспространенные солидные опухоли;
- в сочетании с радиотерапией;
- в предоперационном и послеоперационном периодах.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость (в т.ч. гиперчувствительность в анамнезе) дактиномицина или компонентов препарата Акномид Д®;
- ветряная оспа, опоясывающий лишай (опоясывающий герпес, *Herpes zoster*): может развиться тяжелое генерализованное заболевание, которое может закончиться смертельным исходом;
- угнетение функции костного мозга, выраженная цитопеническая реакция при лекарственной или радиационной терапии (в анамнезе);
- выраженные нарушения функции печени, печеночная недостаточность;
- гиперурикемия;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- детский возраст до 6 мес.

С осторожностью: пациенты старше 65 лет (повышенный риск миелосупрессии); подагра или почечные конкременты (уратный нефролитиаз) в анамнезе (риск гиперурикемии); предшествующая цитотоксическая или лучевая терапия; после проведения химиотерапии или лучевой терапии; одновременный прием с живыми вирусными вакцинами.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в.

В/в инфузионное введение препарата Акномид Д® должно проводиться только в условиях стационара.

Дозу препарата Акномид Д® подбирают индивидуально, в зависимости от переносимости препарата пациентом, а также от выбранной программы противоопухолевой терапии. Суточная доза как для взрослых, так и для детей не должна превышать 15 мг/кг или 400–600 мг/м² в течение 5–7 дней. Обычно доза для взрослых составляет 500 мг в день в/в максимум в течение 5–7 дней. При расчете дозы у пациентов с ожирением или отеками следует учитывать площадь поверхности тела, чтобы доза соответствовала сухой массе тела. Детям назначают 15 мг/кг/сут в/в в течение 5 дней. Существует альтернативный курс — общая доза 2500 мг/м²/день в/в. Как для взрослых, так и для детей, повторный курс лечения препаратом может быть проведен не ранее чем через 3 нед (при условии исчезновения всех признаков токсических эффектов).

При нефробластоме (опухоль Вильмса) рекомендуемая доза составляет 15 мг/кг/сут в течение 5 дней в/в в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами в различных схемах лечения, также препарат назначают в дозе 45 мг/кг в/в при опухоли Вильмса.

При саркоме Юинга препарат назначают в дозе 1,25 мг/м² в/в струйно в

течение 3–5 мин в 1-й день каждые 42 дня.

При несеминомных злокачественных опухолях яичника рекомендуемая доза составляет 1000 мкг/м² в/в в 1-й день лечения в сочетании с циклофосфамидом, блеомицином, винбластином и цисплатином.

При трофобластических опухолях рекомандуемая доза составляет 12 мкг/кг/сут в течение 5 дней в качестве монотерапии и в дозе 500 мкг в/в в 1-й, 2-й дни как компонент комбинированного режима с этопозидом, метотрексатом, кальция фолиатом, винкристином, циклофосфамидом и цисплатином.

Возможно применение комбинированной терапии дактиномицином и винкристином вместе с хирургическим лечением и радиотерапией, при этом дактиномицин и винкристин применяют в течение 7 циклов, т.е. продолжительность поддерживающей терапии составляет приблизительно 15 мес.

При рабдомиосаркоме используют следующие комбинации: винкристин и дактиномицин; винкристин, дактиномицин и циклофосфамид (VAC-терапия), а также все четыре препарата последовательно.

При местнорецидивирующих или местнораспространенных солидных опухолях в сочетании с радиотерапией обычная курсовая доза дактиномицина для взрослых составляет 500 мкг/сут в/в максимум в течение 5–7 дней, для детей — 15 мкг/кг или 400 мкг/м²/сут соответственно.

Препарат Акмomid Д® вводится в/в в виде 0,05% раствора реополиглюки, на. Он может быть добавлен в инфузионные растворы: 5% раствор декстрозы или 0,9% раствор натрия хлорида.

Препарат Акмomid Д® можно также применять методом изолированной перфузии. Преимуществом метода является минимальное попадание препарата в другие регионы через си-

стемный кровоток и пролонгированное воздействие на опухоль.

Доза препарата может быть существенно выше дозы, используемой при системном пути введения, при этом опасность возникновения токсических эффектов обычно меньше.

Средние дозы: 50 мкг/кг для нижних конечностей и органов таза; 35 мкг/кг для верхних конечностей. Пациентам с ожирением, а также в случаях предварительного лечения химиотерапевтическими препаратами и облучением рекомендуется назначать меньшие дозы препарата.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Токсические реакции на дактиномицин являются частыми и могут быть тяжелыми. Исключая тошноту и рвоту, они обычно не обнаруживаются ранее 2–4 дней после окончания курса терапии и могут не быть максимально выраженными в течение 1–2 нед.

Общие расстройства: недомогание, повышенная утомляемость, вялость, сонливость, лихорадка, мышечные боли, гипокальциемия.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: анемия (вплоть до апластической анемии), агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, ретикулоцитопения.

Желудочно-кишечные расстройства: хейлит, эзофагит, язвенный стоматит, фарингит, анорексия, тошнота, рвота, дисфагия, боли в животе, диарея, желудочно-кишечные язвы, проктит.

Расстройства гепатобилиарной системы: токсическое поражение печени (с возможным развитием гепатита), желтуха, холестаз, повышение уровня печеночных ферментов (чаще всего ассоциированное с холестазом), печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: алопеция, сыпь, акне, рецидив эритемы или усиление пигментации участков кожи, которые ранее подвергались облучению; синдром Сти,

венса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема. Имеются сообщения об эпидермоллизе, эритеме и отеке, иногда довольно выраженных, возникших при регионарной перфузии конечности.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: пневмонит, интерстициальное заболевание легких, особенно при долгосрочном лечении.

Сосудистые расстройства: первичный тромбоз печеночных вен, облитерирующий эндофлебит печеночных вен.

Со стороны иммунной системы: повышенный риск развития вторичных инфекционных заболеваний, сепсис (включая нейтропенический сепсис). Нарушения обмена веществ, метаболизма, задержка роста.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Другие противоопухолевые препараты и лучевая терапия потенцируют эффект дактиномицина.

При одновременном применении дактиномицина с препаратами, оказывающими миелотоксическое действие, возможно усиление токсического эффекта.

При одновременном применении дактиномицина с урикозурическими средствами повышается риск возникновения нефропатии.

При сочетанном применении с доксорубицином возможно усиление кардиотоксического действия.

Дактиномицин ослабляет иммунный ответ на введение инактивированных вирусных вакцин; на фоне терапии с использованием этого препарата не обходимо воздержаться от вакцинации живыми вирусными вакцинами. Применение дактиномицина ослабляет эффект витамина К.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, диарея, стоматит, язвы ЖКТ, выраженное угнетение ге-

мопоэза, острая почечная недостаточность, возможен летальный исход.

Лечение: симптоматическое и поддерживающее. Рекомендуется частый контроль функции почек, печени и костного мозга.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат Акномид Д® должен применяться только под тщательным наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых химиотерапевтических препаратов.

Симптомы тошноты и рвоты, развивающиеся в течение первых часов после введения лекарственного препарата, можно купировать противорвотными ЛС.

Искажает результаты биологических проб, используемых для определения эффективности антибактериальных ЛС.

При проведении совместной лучевой терапии увеличивается риск развития токсических реакций со стороны ЖКТ и угнетения костного мозга.

С особой осторожностью препарат назначают во время 2-месячной терапии правосторонней опухоли Вильмса, при этом отмечают гепатомегалию и повышение активности печеночных трансаминаз.

Усиливает действие лучевой терапии.

Приготовление раствора, вследствие высокой токсичности, рекомендуется проводить в шкафу с биологической защитой класса 2 с ламинарным потоком. Персонал, осуществляющий его приготовление, должен надевать хирургические перчатки и закрытый (хирургического типа) халат с завязанными манжетами.

При случайном попадании препарата в глаза следует немедленно промыть большим количеством воды, а затем обратиться за консультацией к офтальмологу.

При попадании на кожу необходимо промыть загрязненную поверхность

большим количеством воды в течение 15 мин.

При развитии выраженной миелосупрессии терапия препаратом Акномид Д®, особенно в тех случаях, когда он применяется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, должна быть прекращена до восстановления функции костного мозга, обычно это занимает около 3 нед.

Осложнения после применения метотрексата перфузии в основном связаны с количеством лекарственного препарата, поступившего в системный кровоток, и могут характеризоваться угнетением кроветворной функции, абсорбцией токсических продуктов распада из участка массивной деструкции опухолевой ткани, повышенной восприимчивостью к инфекциям, ухудшением заживления ран и поверхностным изъязвлением слизистой желудка; другие нежелательные эффекты могут включать отек вовлеченной конечности, повреждение мягких тканей в зоне перфузии и (возможно) венозные тромбозы.

Имеются сообщения, свидетельствующие об учащении случаев возникновения вторичных злокачественных новообразований, включая лейкемию, после применения схем лечения, включающих дактиномицин, независимо от одновременного назначения лучевой терапии.

Женщинам и мужчинам во время лечения и в течение 3 мес после окончания терапии препаратом Акномид Д® следует использовать надежные способы контрацепции.

В процессе лечения препаратом Акномид Д® необходимо ежедневно проводить определение содержания тромбоцитов и лейкоцитов. При существенном уменьшении количества тромбоцитов или лейкоцитов следует прекратить введение препарата до восстановления функции костного мозга (обычно это занимает около 3 нед). Показано также систематиче-

ское определение активности печеночных ферментов, билирубина, проведение общего анализа мочи.

Тошнота и рвота, обусловленные применением препарата Акномид Д®, приводят к необходимости назначения препарата прерывистыми курсами.

При попадании препарата под кожу и в ткани следует прервать инфузию, но оставить иглу на месте. Попытаться извлечь через иглу излившийся препарат; при необходимости ввести антидот (1,6 мл 25% раствора тиосульфата натрия с 3 мл воды для инъекций; либо 4 мл 10% раствора тиосульфата натрия с 6 мл воды для инъекций + 1 мл (50 мг) аскорбиновой кислоты). После введения антидота иглу следует удалить. Конечности следует придать возвышенное положение и наложить холодный компресс на 45 мин.

Неиспользованный препарат следует выбрасывать, предварительно проведя обезвреживание 5% тринатрий фосфатом в течение 30 мин.

Влияние способности управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Поскольку препарат Акномид Д® способен оказывать влияние на ЦНС (ощущение усталости, головокружение) — в период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта, занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутривенного введения и перфузии, 0,5 мг/мл. В ампулах темного стекла, 1 мл, 5 амп. в пластиковом пенале. 1 пенал в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АНДРОКУР® (ANDROCUR®)

АНДРОКУР® ДЕПО (ANDROCUR® DEPO)

Ципротерон* 406

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)



*р-р для в/м введ. масл. 100 мг/мл,
амп. темн. стекл. 3 мл,
поддон картон. 3 [с пож. амп.],
пач. картон. 1*
Андрокур® Депо

 *Общее описание*

СОСТАВ

Андрокур®

Таблетки 10 мг. 1 табл.

активное вещество:

ципротерона ацетат,

микро 20 10 мг

вспомогательные вещества: лак,
тозы моногидрат — 64,1 мг; крах,
мал кукурузный — 44 мг; поливи,
дон 25000 — 1,35 мг; магния стеа,
рат — 0,25 мг; кремния диоксид
коллоидный микронизирован,
ный — 1 мг

Таблетки 50 мг. 1 табл.

активное вещество:

ципротерона ацетат,

микро 20 50 мг

вспомогательные вещества: лак,
тозы моногидрат — 110,5 мг;
крахмал кукурузный — 59,5 мг;

поливидон 25000 — 2,5 мг; маг,
ния стеарат — 0,5 мг; диоксид
кремния коллоидный безвод,
ный — 2 мг

Таблетки 100 мг. 1 табл.

активное вещество:

ципротерона ацетат,

микро 20 100 мг

вспомогательные вещества: лак,
тозы моногидрат — 193 мг, крах,
мал кукурузный — 100 мг, пови,
дон 25000 — 4 мг, магния стеа,
рат — 3 мг

Андрокур® Депо

Раствор для внутримышечного введения масла/

ный 100 мг/мл 1 мл

активное вещество:

ципротерона ацетат 100 мг

вспомогательные вещества: мас-
ло касторовое — 353,4 мг; бензил-
бензоат — 618,6 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. *Андрокур® (10 мг):* круглые
от белого до светло-желтого цвета таб-
летки, с риской на одной стороне и
гравировкой в виде шестиугольника,
внутри которого буквы «BW» — на
другой.

Андрокур® (50 мг): круглые белые или
слегка желтоватые таблетки, с риской
на одной стороне и гравировкой в
виде шестиугольника, внутри кото-
рого буквы «BV» — на другой.

Андрокур® (100 мг): капсуловидные,
от белого до светло-желтого цвета
таблетки. С обеих сторон риски вы,
давлено «LA», с обратной стороны —
шестиугольник.

Андрокур® Депо: прозрачная, от бес-
цветного до желтоватого цвета, жид,
кость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Андро-
кур®, 10 мг*

Андрокур® представляет собой гор-
мональный антиандрогенный препа-
рат.

Конкурентное вытеснение андроген-
нов в органах-мишенях приводит к

купированию симптомов при андро, гензависимых состояниях, таких как патологический рост волос при гир, сутизме, андрогенная алопеция и по, вышенная функция сальных желез при акне и себорее. Снижение кон, центрации андрогенов, обусловлен, ное антигонадотропным действием ципротерона, обеспечивает дополни, тельный терапевтический эффект. Указанные изменения обратимы по, сле отмены препарата. При комбини, рованном приеме с Диане®-35 проис, ходит подавление функции яични, ков.

Системная токсичность

Имеющиеся результаты проведен, ных доклинических исследований токсичности при многократном при, менении препарата не предполагают какого-либо специфического риска для человека.

Эмбриотоксичность/тератогенность

Исследования эмбриотоксичности показали отсутствие тератогенного эффекта после применения препара, та в период органогенеза до развития наружных половых органов. Прием ципротерона в высоких дозах во вре, мя гормональночувствительной фазы дифференциации половых ор, ганов приводил к появлению призна, ков феминизации у плодов мужского пола. Обследование новорожденных мальчиков, матери которых получали ципротерон во время беременности, не выявило каких-либо признаков феминизации. Применение препара, та Андрокур® во время беременности противопоказано.

Генотоксичность и канцерогенность

В ходе первого ряда доклинических исследований генотоксичности ци, протерона были получены отрица, тельные результаты. Однако пока, зана способность ципротерона обра, зовывать соединения с ДНК, в т.ч. увеличивать активность репарации ДНК в клетках печени у разных ви, дов животных и в свежеприготов,



ленной культуре человеческих гепа, тоцитов.

Последствиями лечения ципротеро, ном *in vivo* у самок крыс были более частая встречаемость фокальных, возможно предопухолевых, очагов в печени с измененным ферментным составом клеток и увеличение часто, ты мутаций у трансгенных по бакте, риальному гену крыс.

Клинический опыт и тщательно про, веденные эпидемиологические ис, следования не подтверждают увели, чения встречаемости опухолей пече, ни у людей. Исследования на грызу, нах также не дают никаких указаний на специфичный онкогенный потен, циал ципротерона. Однако необходи, мо учитывать, что половые гормоны могут индуцировать рост определен, ных гормонально зависимых тканей и опухолей.

Андрокур®, 50 и 100 мг

Андрокур® Депо

Препарат Андрокур® — это антианд, рогенный гормональный препарат.

Ципротерон не конкурентному меха, низму угнетает действие андрогенов на их органы-мишени, например за,

щипает предстательную железу от воздействия андрогенов половых желез и/или коры надпочечников. Ципротерон обладает центральным антигонадотропным действием, приводящим к снижению синтеза тестостерона в яичках и его содержания в сыворотке крови. В результате подавляется андрогенная стимуляция ткани предстательной железы.

У мужчин при применении препарата Андрокур® наблюдается угнетение полового влечения, потенции и функции яичек. Эти эффекты полностью обратимы и проходят после прекращения лечения.

Антигонадотропный эффект ципротерона также проявляется в комбинации с агонистами ГнРГ. Временное увеличение концентрации тестостерона в сыворотке крови, наблюдаемое на первоначальном этапе терапии агонистами ГнРГ, снижается при приеме ципротерона.

Иногда при приеме высоких доз ципротерона отмечалось увеличение концентрации пролактина.

Системная токсичность

По данным стандартных доклинических исследований, токсичности при

многократном длительном введении не существует какого-либо специфического риска для человека.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Андрокур®, 10 мг*

Абсорбция. Ципротерон полностью всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность ципротерона — около 88%.

Распределение. $C_{\max}$ ципротерона в плазме крови после приема дозы в 10 мг достигает 75 нг/мл в среднем через 1,5 ч. $T_{1/2}$ ципротерона двухфазный: первая фаза — 0,8 ч, вторая — 2,3 дня. Общий клиренс ципротерона из плазмы составляет 3,6 мл/мин/кг.

Ципротерон почти полностью связывается с альбуминами плазмы. Около 3,5–4% ципротерона остаются несвязанными. Так как связь с белками плазмы неспецифична, изменение содержания глобулина, связывающего половые гормоны, не влияет на фармакокинетику ципротерона.

Метаболизм/биотрансформация.

Ципротерон метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации. Основной метаболит в плазме крови — 15 β -гидроксипроизводное.

Выведение. Подвергается биотрансформации в печени, выводится в основном в виде метаболитов с желчью и почками ($T_{1/2}$ — 1,9 сут) в соотношении 3:7, часть выводится в неизмененном виде с желчью. Метаболизм в плазме крови происходит с той же скоростью ($T_{1/2}$ 1,7 сут).

Ципротерон обладает длительным $T_{1/2}$, что при ежедневном приеме в течение цикла приводит к его кумуляции и повышению концентрации в плазме в 2–2,5 раза.

Андрокур®, 50 мг

Абсорбция. Ципротерон полностью всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность ципротерона — около 88%.

Распределение. $C_{\max}$ ципротерона в сыворотке крови после приема дозы в 50 мг достигает 140 нг/мл в среднем че,



табл. 10 мг, бл. 15, пач. картон. 1
Андрокур®

рез 3 ч. Снижение концентрации ципротерона носит двухфазный характер и происходит в течение 24–120 ч с конечным $T_{1/2}$ ($43,9 \pm 12,8$) ч. Общий клиренс ципротерона из сыворотки составляет ($3,5 \pm 1,5$) мл/мин/кг.

Ципротерон почти полностью связывается с альбуминами плазмы. Около 3,5–4% ципротерона остаются несвязанными. Так как связь с белками не специфична, изменение содержания глобулина, связывающего половые гормоны, не влияет на фармакокинетику ципротерона.

Вследствие длительного периода выведения в конечной фазе элиминации из плазмы, а также ежедневного приёма, вероятно кумуляция ципротерона в сыворотке, в 3 раза большая при применении повторных доз за один цикл лечения.

Метаболизм/биотрансформация.

Ципротерон метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации. Основным метаболит в плазме крови — 15 β -гидроксипроизводное. Первая фаза метаболизма катализируется преимущественно изоферментом цитохрома P450 CYP3A4.

Выведение. Подвергается биотрансформации в печени, выводится в основном в виде метаболитов с желчью и почками ($T_{1/2}$ — 1,9 сут) в соотношении 3:7, часть выводится в неизмененном виде с желчью. Метаболизм в плазме крови происходит с той же скоростью ($T_{1/2}$ — 1,7 сут).

Андрокур®, 100 мг

Абсорбция. Ципротерон полностью всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность ципротерона около 88%.

Распределение. C_{max} ципротерона в сыворотке крови после приема дозы в 100 мг достигает ($239,2 \pm 114,2$) нг/мл в среднем через ($2,8 \pm 1,1$) ч. Снижение концентрации ципротерона в сыворотке крови носит двухфазный характер и происходит в течение 24–120 ч с конечным $T_{1/2}$

($42,8 \pm 9,7$) ч. Общий клиренс ципротерона из сыворотки составляет ($3,8 \pm 2,2$) мл/мин/кг. Ципротерон почти полностью связывается с альбуминами плазмы. Около 3,5–4% ципротерона остаются несвязанными. Так как связь с белками неспецифична, изменение содержания глобулина, связывающего половые гормоны, не влияет на фармакокинетику ципротерона. Вследствие длительного периода выведения в конечной фазе элиминации из плазмы, а также ежедневного приема, вероятно кумуляция ципротерона в сыворотке в 3 раза большая при применении повторных доз за один цикл лечения.

Метаболизм/биотрансформация.

Ципротерон метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации. Основным метаболит в плазме крови — 15 β -гидроксипроизводное. Первая фаза метаболизма катализируется преимущественно изоферментом цитохрома P450 CYP3A4.

Выведение. Подвергается биотрансформации в печени, выводится в основном в виде метаболитов с желчью и почками ($T_{1/2}$ — 1,9 сут) в соотношении 3:7, часть выводится в неизмененном виде с желчью. Метаболизм в плазме крови происходит с той же скоростью ($T_{1/2}$ — 1,7 сут).

Андрокур® Дено

После в/м введения ципротерона ацетат медленно и полностью высвобождается. Абсолютная биодоступность ципротерона после в/м введения считается полной. C_{max} — (180 ± 54) нг/мл, достигается через 2–3 дня. После чего наблюдается снижение концентрации препарата в плазме с $T_{1/2}$ — ($4 \pm 1,1$) дня. Общий клиренс ципротерона из сыворотки составляет ($2,8 \pm 1,4$) мл/мин/кг. Ципротерон почти полностью связывается с альбуминами плазмы крови. Только 3,5–4% находятся в крови в свободном виде. Поскольку связь с

белками плазмы является неспецифической, изменения уровня ГСПГ (глобулина, связывающего половые гормоны) не влияют на фармакокинетику ципротерона.

Учитывая длительный $T_{1/2}$ из плазмы крови в конечной фазе распределения и принятую дозу, можно ожидать кумуляцию ципротерона при применении повторных доз. C_{ss} достигается примерно через 5 нед применения препарата.

Метаболизм / биотрансформация. Ципротерон метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации. Основным метаболитом в плазме крови — 15 β -гидроксипроизводное. Первая фаза метаболизма катализируется преимущественно изоферментом цитохрома P450 CYP3A4.

Выведение. Небольшие количества выводятся с желчью в неизменном виде. Большая часть введенной дозы выводится в виде метаболитов с желчью и почками.

ПОКАЗАНИЯ. Андрокур®, 10 мг

Проявления андрогенизации средней тяжести у женщин, такие как:

- гирсутизм средней степени тяжести (патологическое оволосение лица и тела средней степени тяжести);
- андрогенная алопеция средней степени тяжести (обусловленное андрогенами облысение средней степени тяжести);
- тяжелые и среднетяжелые формы угревой болезни (акне), сопровождающиеся воспалением, образованием узелков или риском возникновения рубцов, и себореи.

Препарат применяется в составе комбинированной терапии с препаратом Диане®-35 в случаях, когда не наблюдается клиническое улучшение от другого лечения и не были достигнуты удовлетворительные результаты при использовании только препарата Диане®-35.

Андрокур®, 50 мг

- распространенный неоперабельный или метастатический рак предстательной железы при необходимости подавления действия тестостерона.

, антиандрогенная терапия неоперабельного рака предстательной железы;

, уменьшение выраженности гиперандрогении, наблюдающейся в начале терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ);

, купирование «приливов» у больных раком предстательной железы, получающих терапию агонистами ГнРГ, или у пациентов, перенесших орхиэктомию;

- повышенное половое влечение при сексуальных отклонениях.

Андрокур®, 100 мг

- распространенный неоперабельный или метастатический рак предстательной железы при необходимости подавления действия тестостерона;

, антиандрогенная терапия неоперабельного рака предстательной железы;

, уменьшение выраженности гиперандрогении, наблюдающейся в начале терапии агонистами ГнРГ;

, купирование приливов у больных раком предстательной железы, получающих терапию агонистами ГнРГ, или у пациентов, перенесших орхиэктомию.

Андрокур® Дено

- повышенное половое влечение при сексуальных отклонениях;
- антиандрогенная терапия при неоперабельной карциноме предстательной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Андрокур®, 10 мг

- беременность;
- грудное вскармливание;
- заболевания печени (в т.ч. синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора, опухоли печени, в т.ч. в анамнезе);

- идиопатическая желтуха или стойкий зуд во время предыдущей беременности;
- герпес беременных в анамнезе;
- кахексия;
- тяжелая хроническая депрессия;
- менингиома (в т.ч. в анамнезе);
- тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз, тромбоз, тромбоз глубоких вен; тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, церебральные нарушения);
- тяжелая форма сахарного диабета с диабетической ангиопатией;
- серповидно-клеточная анемия;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- подростковый возраст (до завершения периода полового созревания).

Следует также принимать во внимание противопоказания для применения препарата Диане®-35, который назначают в комбинации с препаратом Андрокур®.

С осторожностью: пациентки с сахарным диабетом.

Андрокур®, 50 и 100 мг

Андрокур® Дено

- повышенная чувствительность к ципротерону или другим компонентам препарата;
- заболевания печени (в т.ч. синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора);
- опухоли печени в анамнезе или в настоящее время (за исключением метастазов рака предстательной железы в печень);
- кахексия (за исключением кахексии при раке предстательной железы);
- тяжелая хроническая депрессия;
- тромбозы и тромбоэмболии в настоящее время;

- наличие менингиомы в настоящее время или в анамнезе;
- дети и подростки до 18 лет.

С осторожностью: при наличии у пациентов с неоперабельным раком предстательной железы тромбоза и тромбоэмболии в анамнезе, тяжелой формы сахарного диабета с ангиопатией, серповидно-клеточной анемии Андрокур® назначается только после оценки индивидуально, соотношения пользы и риска в каждом случае.

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости молочного сахара, лактазной недостаточностью, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы должны применять данный препарат с осторожностью.

При лечении повышенного полового влечения при сексуальных расстройствах у мужчин Андрокур® 50 мг, Андрокур® Дено противопоказаны при следующих состояниях и заболеваниях (помимо перечисленных выше заболеваний и состояний):

- заболевания печени, сопровождающиеся нарушением ее функции;
- кахексия;
- тяжелый сахарный диабет с ангиопатией;
- серповидно-клеточная анемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Андрокур®, 10 мг

Противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Андрокур®

Внутрь, запивая (при необходимости) небольшим количеством жидкости. При появлении признаков прогрессирования заболевания препарат следует отменить.

Андрокур®, 10 мг

Для обеспечения надежной контрацепции и предотвращения нерегулярных кровотечений препарат Анд,

рокур® принимают в сочетании с препаратом Диане®-35.

Прием обоих препаратов начинают в 1-й день цикла (т.е. в 1-й день менст. руального кровотечения).

Как правило, ежедневно принимают по одной таблетке Андрокур® с 1-го по 15-й день цикла лечения дополни, тельно к Диане®-35.

Когда через 21 день приема календар, ная упаковка препарата Диане®-35 за, кончится, следует 7-дневный пере, рыв в приеме таблеток, во время ко, торого должно начаться менструаль, ноподобное кровотечение.

После 7-дневного перерыва незави, симо от того, прекратилось ли менст, руальноподобное кровотечение или еще продолжается, прием таблеток возобновляют из следующих кален, дарных упаковок Андрокур® и Диане®-35.

Если во время перерыва менструаль, ноподобное кровотечение не наступи, ло, что случается чрезвычайно ред, ко, следует прервать лечение и не возобновлять прием таблеток до тех пор, пока не будет исключена бере, менность.

Если пациентка забыла принять таблетку Диане®-35 в обычное время, то это следует сделать не позже, чем в течение последующих 12 ч. Если со времени обычного приема Диане®-35 прошло более 12 ч, контрацептивный эффект в данном цикле может быть ослаблен. Необходимо обратить вни, мание на особые замечания, касаю, щиеся контрацептивной надежности, а также рекомендации по пропу, щенным таблеткам, которые включены в информацию о препарате Диане®-35. Если после данного цикла менструа, льноподобное кровотечение отсутст, вует, перед возобновлением приема таблеток следует исключить бере, менность.

Пропуск таблеток Андрокур® может привести к снижению терапевтиче, ского эффекта и вызвать менструаль, ноподобное кровотечение. Пропу,

щенную таблетку Андрокур® не при, нимают (т.е. не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную таблетку) и возобнов, ляют прием препарата в обычное вре, мя вместе с препаратом Диане®-35.

Продолжительность лечения зависит от степени тяжести патологических признаков андрогенизации и их ди, намики во время лечения. Препараты необходимо принимать в течение не, скольких месяцев. Терапевтический эффект при акне и себорее обычно проявляется быстрее, чем при гирсу, тизме и алопеции.

После достижения клинического улучшения следует попробовать про, должить лечение только препаратом Диане®-35.

Применение у определенных катего, рий пациентов

Детский и подростковый возраст.

Изучение эффективности и безопас, ности в рамках клинических исследо, ваний с участием детей или подрост, ков до 18 лет не проводилось.

Пожилыи возраст. Препарат Андро, кур® показан только женщинам ре, продуктивного возраста.

Печеночная недостаточность. При, менение препарата Андрокур® проти, вопказано пациентам с заболевани, ями печени.

Почечная недостаточность. Нет дан, ных о необходимости изменять дозу у данной категории пациенток.

Андрокур®, 50 и 100 мг

Антиандрогенная терапия неопера, бельного рака предстательной желе, зы: По 200–300 мг/сут (по 2 табл. Ан, дрокура® 50 мг или по 1 табл. Андро, кура® 100 мг 2–3 раза в день, длитель, но).

При улучшении состояния или до, стижении ремиссии не следует пре, рывать лечение или сокращать дозы, ровку.

Для сокращения первоначального уве, личения уровня андрогенов при тера, пии агонистами ГнРГ: Вначале — по 200 мг в день (по 2 табл. Андрокура®

50 мг или по 1 табл. Андрокура® 100 мг 2 раза в день) в качестве монотерапии в течение 5–7 дней, затем — по 200 мг в день в течение 3–4 нед в сочетании с агонистом ГнРГ в рекомендации изготовителем дозировки.

Для лечения приливов жара на фоне терапии аналогами ГнРГ или после орхиэктомии: По 50–100 мг/сут (по 1–3 табл. Андрокура® 50 мг или по 0,5–1,5 табл. Андрокура® 100 мг в день), при необходимости с последующим увеличением дозы до 300 мг в день (по 2 табл. Андрокура® 50 мг или по 1 табл. Андрокура® 100 мг 3 раза в день).

Андокур®, 50 мг

При повышенном половом влечении при сексуальных расстройствах. Как правило, лечение начинают с 1 табл. препарата Андокур® 50 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200–300 мг в сутки (по 2 табл. 2–3 раза в день) на короткий период. При достижении удовлетворительного результата следует попытаться снизить дозу препарата до минимально эффективной. В большинстве случаев достаточно принимать по 50 мг/сут (по 1/2 табл. 2 раза в день). При подборе поддерживающей дозы или отмене терапии дозу следует снижать постепенно. С этой целью суточную дозу рекомендует сокращать на 1 табл., или лучше на 0,5 табл., с интервалом в несколько недель. Для достижения устойчивого терапевтического эффекта следует принимать препарат Андокур® в течение длительного времени, по возможности с одновременным проведением психотерапии.

Применение у определенных категорий пациентов

Детский и подростковый возраст

Андокур® не рекомендуется применять у детей и подростков до 18 лет из-за недостаточной информации по эффективности и безопасности у данной категории пациентов.

Пожилый возраст. Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у пожилых пациентов.

Печеночная недостаточность. Применение препарата Андокур® противопоказано у пациентов с заболеваниями печени (до тех пор, пока показатели функции печени не нормализуются).

Почечная недостаточность. Нет данных о необходимости изменять дозу у данной категории пациентов.

Андокур® Депо

В/м, медленно, глубоко в мышцу.

Как и все масляные растворы Андокур® Депо вводят только в/м и очень медленно. В некоторых случаях микроэмболия легочной артерии масляным раствором может вызывать появление таких признаков и симптомов как кашель, одышка и боль в груди. Возможно возникновение и других признаков и симптомов, в т.ч. вазовагальные реакции (например недомогание, повышенное потоотделение, головокружение, парестезии или обморок). Эти реакции могут возникать во время или сразу же после инъекции и являются обратимыми. В таких случаях обычно используют поддерживающую терапию (например ингаляция кислорода). Необходимо избегать внутрисосудистого введения препарата.

Антиандрогенная терапия при неоперабельной карциноме предстательной железы: По 300 мг в/м каждые 7 дней.

При улучшении состояния или достижении ремиссии не следует прерывать лечение или сокращать дозы, ровку.

Снижение полового влечения при сексуальных отклонениях: Обычно по 300 мг (1 амп.) в/м каждые 10–14 дней. В исключительных случаях, когда этой дозы недостаточно, можно вводить по 600 мг (2 амп.) каждые 10–14 дней (предпочтительно

по 3 мл в правую и левую ягодицу). При достижении удовлетворительного результата лечения следует попытаться сократить дозу, постепенно, но увеличивая интервалы между инъекциями.

Для достижения устойчивого терапевтического эффекта следует признать Андрокур® Депо в течение длительного времени, по возможности с одновременным проведением психотерапии.

Применение у определенных категорий пациентов

Детский и подростковый возраст

Андрокур® Депо не рекомендуется применять у детей и подростков до 18 лет из-за недостаточной информации по эффективности и безопасности у данной категории пациентов.

Пожилые люди. Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у пожилых пациентов.

Печеночная недостаточность. Применение препарата Андрокур® Депо противопоказано у пациентов с заболеваниями печени (до тех пор, пока показатели печени не нормализуются).

Почечная недостаточность. Нет данных о необходимости изменять дозу у данной категории пациентов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Андрокур®, 10 мг*

Самыми распространенными побочными эффектами у пациенток, принимающих препарат Андрокур® 10 мг, являются кровянистые выделения из влагалища, повышение массы тела и снижение настроения.

Наиболее серьезным побочным действием препарата Андрокур® 10 мг является развитие доброкачественных и злокачественных опухолей печени, которые могут приводить к угрожающим жизни внутрибрюшным кровотечениям.

Ниже перечислены побочные эффекты препарата Андрокур® 10 мг, исходя из постмаркетинговых ис-

следований и совокупного опыта, частота которых не может быть определена.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): доброкачественные и злокачественные опухоли печени (см. «Особые указания»).

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности.

Со стороны обмена веществ и питания: уменьшение массы тела, увеличение массы тела, гипергликемия.

Нарушения психики: снижение настроения, повышение либидо, понижение либидо.

Со стороны ЖКТ: внутрибрюшные кровотечения (см. «Особые указания»).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушения функции печени, желтуха, гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь.

Со стороны половых органов и молочной железы: болезненность молочных желез, отсутствие овуляции, кровянистые выделения из влагалища (см. «Особые указания»).

На фоне комбинированной терапии происходит торможение овуляции, поэтому возникает состояние, при котором зачатие невозможно.

Следует также учитывать побочные эффекты, указанные в инструкции по применению препарата Диане®-35.

Андрокур®, 50, 100 мг, Андрокур® Депо Наиболее часто наблюдаемые побочные действия: снижение либидо, импотенция и обратимое подавление сперматогенеза.

Наиболее серьезные побочные действия: гепатотоксичность, развитие доброкачественных и злокачественных опухолей печени, которые могут привести к внутрибрюшному кровотечению и развитию тромбозов, лических процессов.

Нежелательные явления, о которых сообщалось при применении препа-

рата Андрокур®, перечислены ниже. Частота определена как: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень ред, ко ($< 1/10000$). Для нежелательных эффектов, выявленных только в процессе постмаркетинговых наблюдений и для которых не удается оценить частоту, указано «частота неизвестна».

Со стороны кроветворной системы: частота неизвестна — анемия**.

Со стороны иммунной системы: ред, ко — реакции гиперчувствительно, сти.

Нарушения психики: часто — депрессия, подавленное настроение, чувство беспокойства (временно).

Со стороны сосудов: частота неизвестна — тромбоз и тромбоэмболия***

Для Андрокур® Депо дополнительно

Со стороны сосудов: частота неизвестна — масляная микроэмболия легочной артерии*, вазовагальные реакции*

Со стороны системы дыхания: часто — одышка*.

Со стороны ЖКТ: частота неизвестна — внутрибрюшинное кровотечение.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — желтуха, гепатит, печеночная недостаточность*.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: частота неизвестна — остеопороз.

Со стороны половых органов и молочных желез: очень часто — обратимое подавление сперматогенеза, снижение либидо, эректильная дисфункция; часто — гинекомастия.

Прочие: часто — увеличение или снижение массы тела, повышенная утомляемость, приливы, повышенная потливость; очень редко — развитие доброкачественных или злокачественных опухолей печени*; частота

неизвестна — развитие менингитов***

* Нежелательные явления, для которых можно найти более подробную информацию в разделе «Особые указания».

** Нежелательные явления, для которых не доказана причинная взаимосвязь с приемом препарата Андрокур®.

*** Следует обратиться к разделу «Противопоказания».

Для обозначения конкретной побочной реакции приводится наиболее подходящий термин из MedDRA — медицинского словаря для нормативной правовой деятельности (версия 8.0). Синонимы или близкие по смыслу состояния не перечисляются, но их также следует принимать во внимание.

У мужчин на фоне лечения Андрокуром® снижаются половое влечение и потенция, кроме того подавляется функция половых желез. Эти изменения носят обратимый характер и проходят после отмены терапии.

В течение нескольких недель в результате антиандрогенного и антигонадотропного действий Андрокура® происходит подавление сперматогенеза, который постепенно восстанавливается через несколько месяцев после отмены терапии. У мужчин прием Андрокура® может приводить к развитию гинекомастии (что иногда сопровождается повышенной тактильной чувствительностью и болезненностью сосков), которая обычно проходит после отмены препарата или снижения дозы. Как и при использовании других антиандрогенных препаратов, вызываемый Андрокуром® длительный дефицит андрогенов может приводить к развитию остеопороза.

Сообщалось о развитии доброкачественных церебральных менингитов в связи с длительным (в течение нескольких лет) приемом Андрокура® в

дозе 25 мг и более (см. «Противопоказания» и «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Андрокур®*, 10 мг

На фоне приема препарата Андрокур® возможно изменение потребности в пероральных гипогликемических средствах или инсулине.

Исследования, касающиеся лекарственного взаимодействия, не проводились, но т.к. препарат Андрокур® метаболизируется изоферментом CYP3A4, ожидается, что кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и другие мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 будут ингибировать метаболизм ципротерона. И соответственно, индукторы изофермента CYP3A4, такие как рифампицин, фенитоин, и препараты, содержащие зверобой продырявленный, могут снижать концентрацию ципротерона в плазме крови.

При хроническом алкоголизме на фоне применения высоких доз препарата возможно снижение (ослабление) эффекта терапии при лечении повышенного полового влечения у мужчин. Нет данных, позволяющих предположить снижение терапевтического эффекта препарата Андрокур® при умеренном употреблении алкоголя.

Андрокур®, 50, 100 мг

Андрокур® Депо

Несмотря на отсутствие клинических исследований взаимодействий, можно ожидать, что кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и другие сильные ингибиторы CYP3A4 будут подавлять метаболизм ципротерона ацетата, который метаболизируется изоферментом CYP3A4. С другой стороны индукторы CYP3A4, такие как рифампицин, фенитоин и препараты, содержащие зверобой, могут снижать концентрацию ципротерона ацетата.

Исходя из результатов исследований *in vitro*, при высоких терапевтических

дозах ципротерона ацетата (100 мг 3 раза в день) возможно ингибирование изоферментов системы цитохрома P450, таких как CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 и 2D6. Тем не менее, в исследованиях *in vivo* взаимодействие с субстратами CYP2C8 (например пиллитазон, росиглитазон) не изучалось и не фиксировалось.

При совместном применении высоких доз ципротерона с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые также метаболизируются преимущественно изоферментом CYP3A4, может повыситься риск развития миопатии и рабдомиолиза, которые связаны с приемом статинов.

Пациенты с сахарным диабетом нуждаются в тщательном медицинском наблюдении, поскольку может измениться потребность в пероральных гипогликемических средствах или инсулине.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Андрокур®*, 10 мг

В исследованиях острой токсичности после однократного приема препарата было выявлено, что ципротерона ацетат, активный компонент препарата Андрокур®, может считаться практически нетоксичным веществом. Риск острой интоксикации после однократного случайного приема дозы, в несколько раз превышающей рекомендуемую терапевтическую дозу, маловероятен.

Андрокур®, 50 и 100 мг

Андрокур® Депо

Исследования острой токсичности после однократного применения препарата показали, что ципротерона ацетат может считаться практически нетоксичным веществом. Также маловероятен риск острой интоксикации после однократного случайного приема дозы, в несколько раз превышающей рекомендуемую терапевтическую дозу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Андрокур®*, 10 мг

Перед началом лечения следует провести общее медицинское и гинекологическое обследование (включая обследование молочных желез и цитологическое исследование эпителия шейки матки). Также необходимо исключить беременность.

Влияние на печень. В ходе лечения необходимо периодический контроль функции печени.

Перед началом лечения, периодически во время лечения и при появлении любых симптомов или признаков гепатотоксичности необходимо проводить исследования функции печени. При подтвержденной гепатотоксичности терапию препаратом *Андрокур®* рекомендуется отменить.

На фоне применения препарата *Андрокур®* отмечалось развитие доброкачественных и злокачественных опухолей печени, которые могут приводить к угрожающим жизни внутрибрюшным кровотечениям. При увеличении печени, появлении сильной боли в верхних отделах живота или клинической картины внутрибрюшного кровотечения необходимо учитывать возможность наличия у пациентки опухоли печени.

Сахарный диабет. У пациенток с сахарным диабетом может понадобиться коррекция дозы пероральных гипогликемических средств или инсулина. Пациентки с сахарным диабетом во время лечения препаратом *Андрокур®* должны находиться под наблюдением врача.

Комбинированное лечение. Если при комбинированной терапии в ходе 3-недельного периода приема таблеток наблюдаются мажущие кровянистые выделения, лечение прерывать не следует. Однако при стойких или повторяющихся несвоевременных кровотечениях необходимо провести гинекологическое обследование с целью

исключения заболевания органического характера.

Ввиду необходимости дополнительного приема препарата *Диане®-35* следует также учесть все противопоказания и всю информацию, содержащуюся в инструкции по применению *Диане®-35*.

Препарат *Андрокур®* содержит 63 мг лактозы в 1 табл. Пациентки с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны применять данный препарат.

Отсутствие кровотечения отмены. Если во время перерыва или после прекращения применения препарата менструальноподобное кровотечение не наступило в течение 7 дней, что случается чрезвычайно редко, следует прервать лечение и не возобновлять прием таблеток до тех пор, пока не будет исключена беременность.

Менингиомы. Сообщалось о развитии менингиом (единичные и множественные) в связи с длительным (в течение нескольких лет) приемом препарата *Андрокур®* в дозе 25 мг и более. В случае диагностирования менингиомы у пациентов, принимающих *Андрокур®* в дозе 10 мг, лечение препаратом следует прекратить.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Исследования, касающиеся влияния на способность управлять транспортным средством и другими механизмами, не проводились.

Андрокур®, 50 и 100 мг, Андрокур® Депо Имеются сообщения о прямом дозозависимом токсическом влиянии препарата *Андрокур®* на печень (развитие желтухи, гепатита и печеночной недостаточности). Кроме того, при применении препарата в дозе 100 мг и выше сообщалось о случаях со смертельным исходом. Большинство случаев со смертельным исходом было отмечено у мужчин на поздней

стадии рака предстательной железы. Токсичность зависит от дозы и обыч, но развивается через несколько меся, цев после начала терапии. Перед на, чалом лечения, периодически во время лечения и при появлении лю, бых симптомов или признаков гепа, тотоксичности необходимо прово, дить исследования функции печени. При подтвержденной гепатотоксич, ности терапию препаратом Андро кур® рекомендуется отменить, если только гепатотоксичность не обу, словлена иными причинами, напри, мер метастатическим процессом. В последнем случае лечение следует продолжить лишь при условии, если ожидаемый положительный эффект превышает риск.

В очень редких случаях после приема препарата Андрокур® отмечались доброкачественные и еще реже злока, чественные опухоли печени, которые могут приводить к угрожающим жиз, ни внутрибрюшным кровотечениям. При жалобах на острую боль в верх, ней части живота, увеличении печени или при наличии признаков острого внутрибрюшного кровотечения диф, ференциальный диагноз следует про, водить с учетом возможной опухоли печени.

Сообщалось о развитии менингиом (единичные и множественные) в свя, зи с длительным (в течение несколь, ких лет) приемом препарата Андро, кур® в дозе 25 мг и более. В случае вы, явления менингиомы у пациента, по, лучающего лечение препаратом Анд, рокур®, прием данного препарата дол, жен быть прекращен.

Сообщалось о возникновении тром, боэмболических осложнений у паци, ентов, принимающих препарат Анд, рокур®, хотя наличие причинно-след, ственной связи выявлено не было. У пациентов с предшествующими тромботическими/тромбоэмболиче, скими заболеваниями артерий или вен (например тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, инфаркт

миокарда), с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе или на поздних стадиях злокачественных за, болеваний риск возникновения тром, боэмболических осложнений повы, шен.

Во время лечения препаратом Андро, кур® сообщалось о развитии анемии. Поэтому во время лечения препара, том Андрокур® следует регулярно проводить исследование перифери, ческой крови.

У больных сахарным диабетом может измениться потребность в перораль, ных гипогликемических средствах или инсулине. Пациенты с сахарным диабетом во время лечения препара, том Андрокур® должны находиться под наблюдением врача.

Применение препарата Андрокур® в высоких дозах иногда может сопро, воджаться одышкой. В подобных случаях при проведении дифферен, циального диагноза следует прини, мать во внимание известное стиму, лирующее действие прогестерона и синтетических гестагенов на дыха, ние, сопровождаемое гипокапнией и компенсаторным дыхательным ал, калозом. Специальное лечение при этом симптомокомплексе не требу, ется.

Во время лечения препаратом Андро, кур® необходимо регулярно прове, рять функцию коркового слоя надпо, чечников, т.к., исходя из доклиниче, ских данных, предполагается воз, можное подавление функции надпо, чечников в связи с кортикоидоподоб, ным эффектом препарата Андрокур® в высоких дозах.

При лечении препаратом Андрокур® больных с повышенным половым влечением при сексуальных рас, стройствах прием алкоголя может приводить к снижению действия пре, парата.

Препарат Андрокур®, 50 мг содержит 110,5 мг лактозы в 1 таблетке, Андро, кур®, 100 мг — 193 мг. Пациенты с редкими наследственными заболева,

ниями непереносимости молочного сахара, лактазной недостаточности, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы должны принимать данный препарат с осторожностью.

Препарат Андрокур® Депо, как и все другие масляные растворы, следует вводить строго в/м и очень медленно. В некоторых случаях микроэмболия легочной артерии масляным раствором может вызывать появление таких признаков и симптомов, как кашель, одышка и боль в груди. Возможно возникновение и других признаков и симптомов — в т.ч. вазовых реакций (например, головокружение, повышенное потоотделение, парестезии или обморок). Эти реакции могут возникать во время или сразу же после инъекции и являются обратимыми. В таких случаях обычно используют поддерживающую терапию (например ингаляция кислорода).

Влияние на вождение автотранспорта и управление механизмами. В период лечения препаратом Андрокур® необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания, т.к. прием препарата может приводить к развитию усталости, снижению жизненного тонуса и ослаблению способности к концентрации внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 10 мг. По 15 табл. в блистере алюминиевом/ПВХ. По 1 блистеру помещают в картонную пачку.

Таблетки, 50 мг. По 10 табл. в блистере алюминиевом/ПВХ. По 2 или 5 блистеров помещают в картонную пачку.

Таблетки, 100 мг. По 10 табл. в блистере из ПВХ и алюминиевой фольги.

6 блистеров помещают в картонную пачку.

Раствор для инъекций масляный, 100 мг/мл. В ампуле темного стекла по 3 мл. В коробке 3 амп. в комплекте с ампульным ножом.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

БАКТИСТАТИН®

STADA CIS (Россия)



СОСТАВ

БАД Капсулы. 1 капс.

активные вспомогательные вещества:

стерилизованная высушенная бесклеточная культуральная жидкость *Bacillus subtilis* штамм 3. 200 мг
природный алюмосиликат цеолит. 195 мг
гидролизат соевой муки. 100 мг
стеарат кальция или азросил. 5 мг

ХАРАКТЕРИСТИКА. Биологически активная добавка к пище — дополнительный источник цеолита и актив,

Б

ных компонентов пробиотической микрофлоры. Не является лекарством.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. Благодаря своему составу, Бактистатин® обладает дезинтоксикационными свойствами, иммуномодулирующим действием, способствует биоочистке, нормализации микрофлоры и восстановлению эндоекологии кишечника.

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. Бактистатин® — уникальный запатентованный комплекс усиливающих действие друг друга природных компонентов: пробиотика, пребиотика и сорбента.

Пробиотический компонент — стерилизованная высушенная культуральная жидкость природной бактерии *Bacillus subtilis* — содержит комплекс биологически активных метаболитов (в т.ч. лизоцим, бактериоцины, каталазы).

Пробиотический компонент в составе комплекса Бактистатин®:

- обеспечивает восстановление нормальной микрофлоры кишечника;

- угнетает патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, не влияя при этом на полезную микрофлору кишечника;

- обладает иммуномодулирующим действием за счет стимуляции синтеза интерферона и активации защитных клеток — макрофагов;

- способствует полноценному пищеварению.

Природный сорбент — цеолит — в составе средства Бактистатин®:

- сорбирует и выводит шлаки, токсины и аллергены, не вступая при этом во взаимодействие с витаминами, аминокислотами, белками и другими полезными веществами, оставляя их в ЖКТ;

- уменьшает различные виды интоксикации, в т.ч. при печеночной и почечной недостаточности, бактериальных пищевых отравлениях;

- способствует нормализации всех видов обмена веществ: жирового, белкового и углеводного;

- является источником широкого спектра необходимых микроэлементов;

- улучшает процессы пищеварения;

- нормализует перистальтику кишечника, уменьшает вздутие и спазмы;

- повышает иммунитет;

- улучшает функцию печеночных клеток;

- стимулирует регенеративные процессы.

Цеолит обеспечивает дозированное высвобождение, адресную доставку на всем протяжении кишечника и пролонгированное действие компонентов средства Бактистатин® благодаря постепенному высвобождению фиксированных на цеолите активных компонентов комплекса.

Пребиотический компонент — гидролизат соевой муки — в составе комплекса Бактистатин®:

- обеспечивает максимально благоприятные условия для роста нормальной микрофлоры кишечника и восстановления микробного пейзажа организма;

- является естественным источником полноценного белка и аминокислот.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. В качестве средства, улучшающего функциональное состояние ЖКТ при следующих состояниях и заболеваниях:

- дисбактериозы (дисбиозы) кишечника, возникающие в результате антибиотикотерапии, при хронических заболеваниях ЖКТ, после перенесенных кишечных инфекций, после лучевой и химиотерапии;

- гастрит, гастроуденит;

- хронический панкреатит;

- синдром раздраженного кишечника;

- диспепсия (тошнота, изжога, жидкий стул);

- гиперхолестеринемия;

, аллергические и дерматологические заболевания (аллергический дерматит);

- кишечные инфекции;

, воздействие неблагоприятных факторов (для повышения неспецифической резистентности организма).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость компонентов;
- беременность;
- кормление грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

Взрослым: по 1–2 капс. 2–3 раза в день во время еды; детям с 6 лет: по 1 капс. 2 раза в день.

Продолжительность приема

1. Экспресс-курс поддержки микрофлоры. Длительность приема 5–7 дней.

Рекомендуется:

-для повышения неспецифической резистентности организма в периоды снижения иммунитета (в т.ч. весенне-осенний периоды, во время и после простудных заболеваний, при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды);

-для повышения толерантности к физическим и психоэмоциональным нагрузкам;

-профилактически при смене характера питания, приеме непривычной пищи в поездках.

2. Курс биоочистки кишечника и рестаурации микробиоценоза. Длительность приема 10–14 дней.

Рекомендуется:

-во время и после антибиотикотерапии;

-при отравлениях;

-при аллергических и дерматологических заболеваниях;

-при наличии признаков легкой диспепсии (тошнота, изжога, жидкий стул);

-во время диеты.

3. Полный курс восстановления эндокосмологии кишечника и микробиоценоза. Длительность приема 20–25 дней.

Рекомендуется:

-при дисбактериозах (дисбиозах) различного происхождения, в т.ч. на фоне хронических заболеваний (гастрит, гастродуоденит, панкреатит, синдром раздраженного кишечника);

-во время и после длительных курсов антибиотикотерапии;

-во время и после перенесенных кишечных инфекций;

-при гиперхолестеринемии;

-во время и после лучевой и химиотерапии.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 0,5 г. В блистере 10 шт. 2, 6, 10 блистеров в пачке картонной.

КОММЕНТАРИЙ. Входит в состав продуктового портфеля ОАО «Нижфарм» (Россия).

Бемипарин натрия* (Betiparin sodium*)

Синонимы

Цибор® 2500: р-р для п/к введ. (Berlin-Chemie AG/Menarini Group)	396
Цибор® 3500: р-р для п/к введ. (Berlin-Chemie AG/Menarini Group)	401

Бикалутамид* (Bicalutamide)

Синонимы

Калумид®: табл. п.п.о. (Gedeon Richter)	185
---	-----

БИНОКРИТ® (BINOKRIT)

Эпоэтин альфа* 414

Сандоз ЗАО (Россия)

СОСТАВ

Состав см. таблицу

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный раствор.

Название вещества	Раствор для внутривенного и подкожного введения (дозировки)											
	16,8 мкг/мл			84 мкг/мл						336 мкг/мл		
	Количество, МЕ/шприц (1 доза)											
	1000	2000	3000	4000	5000	6000	8000	10000	20000	30000	40000	
Активное вещество												
Эпоэтин альфа ¹ , МЕ (мкг)	1000 (8,4)	2000 (16,8)	3000 (25,2)	4000 (33,6)	5000 (42)	6000 (50,4)	8000 (67,2)	10000 (84)	20000 (168)	30000 (252)	40000 (336)	
Вспомогательные вещества												
натрия дигидрофос+фата дигидрат, мг	0,7	1,4	0,42	0,56	0,7	0,84	1,12	1,4	0,7	1,05	1,4	
натрия гидрофосфата дигидрат, мг	1,42	2,84	0,852	1,136	1,42	1,704	2,272	2,84	1,42	2,13	2,84	
натрия хлорид, мг	2,19	4,38	1,314	1,752	2,19	2,628	3,504	4,38	2,19	3,29	4,38	
глицин, мг	2,5	5	1,5	2	2,5	3	4	5	2,5	3,75	5	
полисорбат 80, мг	0,15	0,3	0,09	0,12	0,15	0,18	0,24	0,3	0,15	0,23	0,3	
хлористоводородная кислота ² , мг	0,035	0,07	0,021	0,028	0,035	0,042	0,056	0,07	0,035	0,053	0,07	
натрия гидроксид ² , мг	0,035	0,07	0,021	0,028	0,035	0,042	0,056	0,07	0,035	0,053	0,07	
вода для инъекций, мл	до 0,5	до 1	до 0,3	до 0,4	до 0,5	до 0,6	до 0,8	до 1	до 0,5	до 0,75	до 1	

¹ 1 мг эпоэтина альфа соответствует 120000 МЕ.

² Добавляется в случае необходимости регулирования pH раствора (максимальное количество, соответствующее 0,1 М раствору вещества).

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эритропоэтин представляет собой гликопро-

теин, который стимулирует эритропоэз, активирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. Моле, кулярная масса эритропоэтина — око, ло 32000–40000 Да. Белковая фрак, ция составляет около 58% молекуляр, ной массы и включает 165 аминокис, лот. Четыре углеводородных цепи связаны с белком тремя N-гликозид, ными связями и одной O-гликозид, ной связью. Эпоэтин альфа, получае, мый с использованием генно-инже, нерной технологии, представляет со, бой очищенный гликопротеин, по аминокислотному и углеводному со, ставу он идентичен эритропоэтину че, ловека, выделяемому из мочи у боль, ных при анемии.

Бинокрит® имеет максимально высо, кую степень очистки в соответствии с современными технологическими возможностями. В частности, при



р-р для в/в и п/к введ. 16,8 мкг/мл, 2000 МЕ, шпр. 1 мл [с шток-поршн. и инъекц. игл. с защитн. колп. и внешн. колп., а также с колп. безопасн. или без такового], (рег.АНН.) коррек 3, пач. картон. 2

Бинокрит®

количественном анализе активного вещества препарата Бинокрит® не определяются даже следовые количества клеточных линий, на которых осуществляется производство препарата.

Биологическая активность эпоэтина альфа подтверждена в эксперименте *in vivo* (исследования проводили на здоровых крысах и крысах с анемией, а также на мышцах с полицитемией). После введения эпоэтина альфа число эритроцитов, ретикулоцитов, концентрация гемоглобина и скорость поглощения ^{59}Fe возрастают. В исследованиях *in vitro* при инкубации с эпоэтином альфа было выявлено усиление инкорпорации ^3H -тимидина в эритроидных ядросодержащих клетках селезенки (в культуре клеток селезенки мыши). Исследования на культуре клеток костного мозга человека показали, что эпоэтин альфа специфически стимулирует эритропоэз и не оказывает влияния на лейкопоэз. Цитотоксическое воздействие эритропоэтина на клетки костного мозга человека не выявлено.

Эритропоэтин является фактором роста, который в основном стимулирует образование эритроцитов. Рецепторы к эритропоэтину могут присутствовать на поверхности различных опухолевых клеток.

Введение эпоэтина альфа сопровождается повышением гемоглобина, гематокрита, сывороточного железа, способствует улучшению кровоснабжения тканей и работы сердца. Наиболее значимый эффект эпоэтина альфа отмечен при анемиях, обусловленных хронической почечной недостаточностью (ХПН), а также развившихся у больных с рядом злокачественных новообразований и системных заболеваний.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. В/в введение

$T_{1/2}$ эпоэтина альфа после многократного в/в введения составляет около 4

ч у здоровых добровольцев и около 5 ч — у больных с хронической почечной недостаточностью. У детей $T_{1/2}$ эпоэтина альфа составляет около 6 ч.

П/к введение

При п/к введении концентрация эпоэтина альфа в плазме крови определяется существенно ниже, чем при в/в введении. T_{max} эпоэтина альфа в плазме крови составляет около 12–18 ч после введения. C_{max} эпоэтина альфа при п/к введении составляет лишь 1/20 часть концентрации при в/в введении. Препарат не обладает способностью к кумуляции — концентрация эпоэтина альфа в плазме крови через 24 ч после первой инъекции определяется такой же, как через 24 ч после последней инъекции. При п/к введении $T_{1/2}$ эпоэтина альфа определить сложно, он составляет около 24 ч. Биодоступность эпоэтина альфа при п/к введении значительно ниже, чем при его в/в введении, и составляет около 20%.

ПОКАЗАНИЯ

- анемия у взрослых и детей, обусловленная хронической почечной недостаточностью, в т.ч.:

- анемия вследствие хронической почечной недостаточности у детей и взрослых на гемодиализе, а также у взрослых на перитонеальном диализе;

- тяжелая анемия почечного генеза, сопровождающаяся клиническими симптомами у взрослых с почечной недостаточностью, которым еще не проводили гемодиализ;

- лечение анемии и уменьшение потребности в проведении переливания крови у взрослых, получающих лечение химиотерапевтическими препаратами по поводу солидных новообразований, злокачественной лимфомы или множественной миеломы, а также у лиц с высоким риском осложнений гемотранфузий, обусловленным общим тяжелым состоянием (в связи с сердечно-со-

судистыми заболеваниями, если анемия отмечалась и до начала хи, миотерапии);

- с целью повышения эффективности переливания аутологичной крови в рамках преддепозитной программы сбора крови перед хи, рургическими операциями у боль, ных с уровнем гематокрита, рав, ным 33–39%, для облегчения сбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использовани, ем аллогенных гемотрансфузий, если ожидаемая потребность в пе, реливаемой крови превышает ко, личество, которое можно получить методом аутологичного сбора без применения эпоэтина альфа. Лече, ние показано пациентам при уме, ренно выраженной анемии (при концентрации гемоглобина 10–13 г/дл или 6,2–8,1 ммоль/л), без де, фицита железа, если предполагет, ся значительная кровопотеря, а также при обширных хирургиче, ских вмешательствах, когда может потребоваться большой объем пе, реливаемой крови (5 и более объе, мов у мужчин и 4 или более — у женщин);
- с целью уменьшения степени риска при аллогенном переливании крови у взрослых, не имеющих дефицита железа, перед элективной ортопе, дической операцией, при наличии высокого риска осложнений при проведении гемотрансфузий. При, менение препарата ограничено — только у больных с умеренно выра, женной анемией (например при концентрации гемоглобина 1013 г/дл), в том случае, если они не включены в программу сбора ауто, логичной крови перед операцией с ожидаемой кровопотерей от 900 до 1800 мл;
- анемия у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих терапию зидовудином, при уровне эндоген, ного эритропоэтина менее 500 МЕ/мл.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу и вспомо, гательным веществам, входящим в состав препарата;
- парциальная красноклеточная аплазия (ПККА), возникшая после лечения эритропоэтином;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- пациенты, которые по каким-либо причинам не могут получать эф, фективное лечение для профилак, тики тромбозов;
- инфаркт миокарда или инсульт, происшедшие в течение 1 мес до планируемого лечения; нестабиль, ная стенокардия; пациенты с высо, ким риском тромбоза глубоких вен и тромбозом болевой болезни в анамнезе (в рамках повышения эф, фективности переливания аутоло, гичной крови);
- тяжелое поражение коронарных, периферических артерий, сонных артерий, а также сосудов головного мозга, в т.ч. у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда или инсульт (в рамках преддепозит, ной программы сбора крови перед обширной хирургической опера, цией и не участвующих в програм, ме переливания аутологичной кро, ви).

С осторожностью: злокачественные новообразования, эпилептический синдром (в т.ч. в анамнезе), хрониче, ская почечная и печеночная недоста, точность, тромбоцитоз, тромбоз (в анамнезе), острая кровопотеря, серпо, видно-клеточная анемия, гемолитиче, ская анемия, железо-, V_{12} или фолие, водефицитные состояния.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕНОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Надлежащие контролируемые исследования применения эпоэтина альфа женщинами во время беремен, ности не проводились. По результа, там исследований на животных выяв,

лена репродуктивная токсичность. Вследствие этого пациенткам с ХПН следует применять Бинокрит® во время беременности, только если предполагаемая польза для матери значительно превышает риск для плода.

Применение эпоэтина альфа не реко, мендовано в период беременности или лактации у больных, участвующих в программе сбора аутологичной крови перед хирургической операцией.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в, п/к.

Лечение препаратом Бинокрит® должно проводиться под контролем врача-специалиста, имеющего соответствующую квалификацию и опыт лечения больных, которым показана терапия препаратами — стимуляторами эритропоэза.

Дозы

Лечение симптоматической анемии у взрослых и детей с ХПН: Бинокрит® у больных ХПН вводят в/в. В связи с тем, что клинические проявления анемии и остаточные явления могут различаться в зависимости от возраста, пола и общей тяжести заболевания, проводят индивидуальную оценку состояния каждого больного.

Целевой уровень концентрации гемоглобина составляет 10–12 г/дл (6,2–7,5 ммоль/л) у взрослых и 9,5–11 г/дл (5,9–6,8 ммоль/л) у детей.

Не рекомендуется длительное повышение концентрации гемоглобина более 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Если концентрация гемоглобина повышается более чем на 2 г/дл (1,25 ммоль/л) в месяц или на протяжении длительного времени превышает 12 г/дл (7,5 ммоль/л), необходимо уменьшить дозу препарата Бинокрит® на 25%. Если концентрация гемоглобина превышает 13 г/дл (8,1 ммоль/л), необходимо прекратить лечение до снижения гемоглобина до 12 г/дл (7,5

ммоль/л) и затем возобновить терапию препаратом Бинокрит®, уменьшив начальную дозу на 25%.

Вследствие межиндивидуальной вариабельности, концентрация гемоглобина может оказаться выше или ниже оптимального (целевого) значения.

Лечение следует назначать таким образом, чтобы минимально эффективная доза препарата Бинокрит® обеспечивала необходимый контроль гемоглобина и клинических проявлений заболевания.

До начала лечения и в период лечения следует контролировать концентрацию железа в плазме крови, при необходимости назначают дополнительно препараты железа.

Взрослые пациенты, получающие гемодиализ

Лечение проводится в два этапа.

Этап коррекции. В/в вводят Бинокрит® в дозе 50 МЕ/кг 3 раза в неделю. При необходимости дозу корректируют постепенно, в течение 4 нед.

Увеличение или уменьшение дозы — не более 25 МЕ/кг 3 раза в неделю.

Этап поддерживающей терапии. Коррекция дозы с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина на 10–12 г/дл (6,2–7,5 ммоль/л).

Рекомендуемая суммарная ежедневная доза препарата Бинокрит® — от 75 до 300 МЕ/кг, вводят в/в по 25–100 МЕ/кг 3 раза в неделю.

У больных с тяжелой анемией (гемоглобин <6 г/дл или <3,75 ммоль/л), возможно, необходимо применение более высоких поддерживающих доз, чем у пациентов с более высокой концентрацией гемоглобина (<8 г/дл или <5 ммоль/л).

Применение у детей, получающих гемодиализ

Лечение проводится в два этапа.

Этап коррекции. В/в вводят Бинокрит® в дозе 50 МЕ/кг 3 раза в неделю. При необходимости дозу корректируют постепенно, в течение 4 нед.

Увеличение или уменьшение дозы — не более 25 МЕ/кг 3 раза в неделю.

Этап поддерживающей терапии. Коррекция дозы с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина, на 9,5–11 г/дл (5,9–6,8 ммоль/л).

В большинстве случаев у детей с массой тела менее 30 кг необходимо приносить более высокие поддерживающие дозы, чем у детей с более высокой массой тела и взрослых.

По имеющимся клиническим данным, в течение 6 мес лечения целесообразно применение следующих доз препарата в зависимости от массы тела больных:

Масса тела, кг	Доза, МЕ/кг 3 раза в неделю	
	Средняя	Поддерживающая
<10	100	75–150
10–30	75	60–150
>30	33	30–100

У детей с тяжелой анемией (гемоглобин <6,8 г/дл или <4,25 ммоль/л) рекомендуется применение более высоких поддерживающих доз, чем у детей с более высокой концентрацией гемоглобина (>6,8 г/дл или >4,25 ммоль/л).

Взрослые больные, получающие перитонеальный диализ

Лечение проводится в два этапа.

Этап коррекции. Начальная доза 50 МЕ/кг 2 раза в неделю в/в.

Этап поддерживающей терапии. Коррекция дозы с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина, на 10–12 г/дл (6,2–7,5 ммоль/л). Поддерживающая доза составляет от 25 до 50 МЕ/кг 2 раза в неделю, 2 равных инъекции.

Взрослые с почечной недостаточностью, которым не проводился диализ

Лечение проводится в два этапа.

Этап коррекции. Начальная доза составляет 50 МЕ/кг 3 раза в неделю в/в с последующим увеличением при необходимости на 25 МЕ/кг (3

раза в неделю) до достижения целевой дозы (увеличивать дозу следует постепенно, как минимум в течение 4 нед).

Этап поддерживающей терапии. Коррекция дозы с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина, на 10–12 г/дл (6,2–7,5 ммоль/л). Поддерживающая доза составляет от 17 до 33 МЕ/кг 3 раза в неделю в/в.

Максимальная доза не должна превышать 200 МЕ/кг 3 раза в неделю.

Лечение анемии у больных после химиотерапии

Препарат Бинокрит® вводят п/к (при концентрации гемоглобина <10 г/дл (6,2 ммоль/л)). Доза препарата подбирается врачом с учетом тяжести анемии, возраста, пола и общей тяжести состояния больного в индивидуальном порядке. Необходимо также учитывать колебания концентрации гемоглобина, корректируя применяемую дозу препарата с учетом нормальных значений концентрации гемоглобина 10 г/дл (6,2 ммоль/л) — 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Не рекомендуется превышение концентрации гемоглобина >12 г/дл (7,5 ммоль/л); рекомендации по коррекции дозы в подобных случаях приведены ниже.

Лечение необходимо назначать так, чтобы минимально эффективная доза эпоэтина альфа обеспечивала необходимый контроль симптомов анемии.

Терапию препаратом Бинокрит® следует продолжать в течение 1 мес после завершения курса химиотерапии.

Начальная доза препарата составляет 150 МЕ/кг, вводится п/к 3 раза в неделю. Возможно альтернативное применение препарата в дозе 450 МЕ/кг п/к 1 раз в неделю.

В случае повышения концентрации гемоглобина минимум на 1 г/дл (>0,62 ммоль/л) или увеличения числа ретикулоцитов ≥ 40000 клеток/мкл

относительно первоначальных пока, зателей через 4 нед лечения доза пре, парата составляет 150 МЕ/кг 3 раза в неделю или 450 МЕ/кг 1 раз в неделю и остается без изменений.

При повышении концентрации ге, могобина на <1 г/дл ($<0,62$ ммоль/л) и увеличении числа рети, кулоцитов <40000 клеток/мкл отно, сительно первоначальных показате, лей необходимо увеличить дозу пре, парата до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю. Если по истечении еще 4 нед лечения при дозе 300 МЕ/кг 3 раза в неделю концентрация гемоглобина повы, сится ≥ 1 г/дл ($\geq 0,62$ ммоль/л) или число ретикулоцитов увеличится ≥ 40000 клеток/мкл, доза препарата должна оставаться прежней и со, ставлять 300 МЕ/кг 3 раза в неделю. Однако если увеличение concentra, ции гемоглобина <1 г/дл ($<0,62$ ммоль/л) и природо числа ретикуло, цитов <40000 клеток/мкл относите, льно первоначальных показателей, терапия препаратом Бинокрит® счита, ется малоэффективной, ее следует прекратить.

Рекомендуемая схема применения препарата Бинокрит®

150 МЕ/кг 3 раза в неделю или 450 МЕ/кг 1 раз в неделю в течение 4 нед	
↓	↓
Увеличение числа рети+ кулоцитов ≥ 40000 кл/мкл или повышение гемоглобина ≥ 1 г/дл	Увеличение числа рети+ кулоцитов <40000 кл/мкл или повышение гемоглобина <1 г/дл
↓	↓
Целевой гемоглобин (прибл. 12 г/дл)	300 МЕ/кг 3 раза в неде+ лю в течение 4 нед
↑	← или ↓
Увеличение числа рети+ кулоцитов ≥ 40000 кл/мкл или повышение гемоглобина ≥ 1 г/дл	

150 МЕ/кг 3 раза в неделю
или 450 МЕ/кг 1 раз в неделю
в течение 4 нед

Увеличение числа рети+
кулоцитов <40000
кл/мкл или повышение
гемоглобина <1 г/дл

↓

Прекращение лечения

Б

Корректировка дозы для поддержа, ния концентрации гемоглобина в пре, делах 10–12 г/дл

Если концентрация гемоглобина по, вышается более чем на 2 г/дл (1,25 ммоль/л) в месяц или уровень гемо, глобина превышает 12 г/дл (7,5 ммоль/л), необходимо сократить дозу препарата на 25–50%. Если кон, центрация гемоглобина превышает 13 г/дл (8,1 ммоль/л), необходимо прекратить лечение до снижения его значения до 12 г/дл (7,5 ммоль/л), а затем возобновить терапию эпоэти, ном альфа, уменьшив начальную дозу на 25%.

Взрослые пацие нты, участвующие в программесбора аутологичной крови перед хирургическими операциями

Бинокрит® вводят в/в, предварите, льно завершив процедуру сдачи кро, ви. Пациентам с анемией легкой сте, пени (при уровне гематокрита 33–39%), которым требуется >4 еди, ниц крови, необходимо проводить лечение препаратом Бинокрит® в дозе 600 МЕ/кг 2 раза в неделю на протяжении 3 нед до хирургического вмешательства.

Всем пациентам, получающим Би, нокрит®, следует дополнительно на, значать препараты железа (внутри в дозе 200 мг/сут) в течение всего кур, са терапии.

Применение препарата железа следу, ет назначать до начала терапии пре, паратом Бинокрит®, как можно рань, ше, за несколько недель до начала сбора аутологичной крови.

Взрослые пациенты, подлежащие электрофизиологической хирургии
Бинокрит® вводят п/к.

Рекомендуемая доза препарата Бинокрит® — 600 МЕ/кг 1 раз в неделю в течение 3 нед, предшествующих операции (за 21, 14 и 7 дней до операции), а также в день операции. Если предоперационный период короче 3 нед, Бинокрит® следует назначать ежедневно в дозе 300 МЕ/кг 10 дней подряд, перед хирургическим вмешательством, в день операции и в течение 4 дней после нее. Если в предоперационный период концентрация Hb составляет 15 г/дл (9,38 ммоль/л) или выше, применение препарата необходимо прекратить. Следует убедиться, что до начала лечения препаратом Бинокрит® у пациентов нет дефицита железа.

Все пациенты, получающие терапию препаратом Бинокрит®, должны получать необходимое количество двухвалентного железа (внутри 200 мг/сут) в течение всего курса терапии.

Способ введения

Бинокрит® — стерильный, не содержащий консервантов препарат, предназначенный исключительно для однократного применения.

Следует вводить необходимое количество препарата. Препарат не следует вводить в виде в/в инфузии или смешивать с другими ЛС.

1. В/в инъекция. Продолжительность инъекции составляет 1–5 мин в зависимости от общего объема дозы. При гемодиализе может применяться болюсная инъекция во время процедуры диализа через удобный венозный порт в диализной линии. Альтернативой может быть инъекция, сделанная в конце процедуры диализа через фильтрующую иглу, затем вводят 10 мл изотонического раствора натрия хлорида для промывки иглы и обеспечения удовлетворительного введения препарата в кровоток.

Пациентам с возможными температурными реакциями на в/в введение препаратов рекомендуется медленное введение препарата.

2. П/к инъекция. Не следует превышать максимальный объем инъекции — 1 мл на одно место введения. В случае введения больших объемов, необходимо выбирать большее количество мест для инъекций. Инъекции вводят в мышцу бедра или область передней брюшной стенки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Представленные ниже побочные эффекты распределены в соответствии с классификацией органов и систем и по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ – $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена, исходя из имеющихся данных).

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто — тромбоцитемия (у больных со злокачественными новообразованиями); частота неизвестна — ПЖКА, опосредованная через антитела¹, тромбоцитемия (у больных с ХПН).

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна — анафилактическая реакция, повышенная чувствительность.

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль (у больных со злокачественными новообразованиями); часто — судороги (у больных с ХПН), головная боль (у больных с ХПН); нечасто — геморрагический инсульт², судороги (у больных со злокачественными новообразованиями); частота неизвестна — инсульт², гипертоническая энцефалопатия, транзиторные ишемические атаки.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна — тромбоз сетчатки.

Со стороны ССС: часто — тромбоз глубоких вен нижних конечностей (у

больных со злокачественными новообразованиями); повышение АД; частота неизвестна — тромбоз глубоких вен нижних конечностей (у больных с ХПН), артериальный тромбоз, гипертонический криз.

Со стороны органов дыхания: часто — тромбоэмболия легочной артерии² (у больных со злокачественными новообразованиями); частота неизвестна — тромбоэмболия легочной артерии² (у больных с ХПН).

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота; часто — диарея (у больных с новообразованиями), рвота; нечасто — диарея (у больных с ХПН).

Со стороны кожи и ее придатков: часто — кожная сыпь; частота неизвестна — ангионевротический отек, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто — артралгия (при ХПН); часто — артралгия (у больных со злокачественными новообразованиями); нечасто — миалгия (у больных со злокачественными новообразованиями); частота неизвестна — миалгия (при ХПН).

Врожденные, семейные/генетические нарушения: частота неизвестна — порфирия.

Со стороны организма в целом: очень часто — гипертермия (у больных со злокачественными новообразованиями); гриппоподобное состояние (при ХПН); часто — гриппоподобное состояние (у больных со злокачественными новообразованиями); частота неизвестна — неэффективность препарата, периферические отеки, гипертермия (при ХПН), реакции в месте введения.

Лабораторные показатели: частота неизвестна — антитела к эритропоэтину¹.

Другие: часто — тромбоз шунта диализного оборудования (у больных с ХПН).

¹ Частота проявлений не может быть оценена на основании клинических исследований.

² Включая случаи со смертельным исходом.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Данных о взаимодействии эпоэтина альфа с другими ЛС нет. Однако при одновременном применении с циклоспорином возможно взаимодействие, поскольку препарат связывается с эритроцитами. Если лечение препаратом Бинокрит® проводится одновременно с циклоспорином, необходимо контролировать концентрацию циклоспориона в зависимости от степени повышения гематокрита.

Нет данных о взаимодействии между эпоэтином альфа и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) или гранулоцитарно-монокитарным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ).

Во избежание несовместимости или снижения активности, не рекомендуется смешивать с растворами и другими лекарственными препаратами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Терапевтический диапазон препарата широк. При передозировке возможно возникновение симптомов, которые отражают крайнюю степень проявления фармакологического действия гормона (повышение концентрации гемоглобина или гематокрита). При исключительных, но высоких уровнях гемоглобина или гематокрита возможно применение флеботомии. При необходимости назначения симптоматической терапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При назначении препарата Бинокрит® у всех пациентов необходимо проверять и строго контролировать АД. Следует с осторожностью применять эпоэтин альфа пациентам с гипертензией, если они не получают необходимого лечения, назначенное лечение неадекватно или гипертензия плохо поддается контролю. В этом случае может возникнуть необходимость начать или усилить антигипертензивную терапию, которая уже применялась. Если нормализовать АД не удастся, лече-

ние эпоэтином альфа следует прекратить. Бинокрит® с осторожностью применяют при наличии эпилепсии и хронической печеночной недостаточности.

Больные с ХПН и онкологические больные должны регулярно контролировать уровень гемоглобина до достижения стабильных показателей и периодически после этого.

Тщательный контроль уровня гемоглобина обязателен для всех пациентов в связи с возросшим потенциальным риском тромбозомболических осложнений и увеличением количества фатальных случаев, когда пациенты получали лечение при уровне гемоглобина, превышающем установленную норму для применения препарата по показаниям.

Во время лечения препаратом Бинокрит® может наблюдаться умеренное дозозависимое увеличение количества тромбоцитов в пределах нормы. При продолжении курса терапии данный показатель вновь снижается. В течение первых 8 нед после начала терапии рекомендуется регулярно контролировать количество тромбоцитов.

До начала терапии необходимо исключить все иные причины возникновения анемии (дефицит железа, гемолиз, кровопотеря, дефицит витаминов В₁₂ или фолиевой кислоты). В большинстве случаев уровень ферритина в сыворотке крови снижается при одновременном увеличении гематокрита.

Все перечисленные дополнительные факторы анемии также следует учитывать при увеличении дозы препарата Бинокрит® у больных с новообразованиями.

В периоперационный период необходимо тщательно следить за всеми показателями крови.

ПККА

После нескольких месяцев или лет лечения эритропоэтином с применением подкожных инъекций случаи

развития ПККА, опосредованной через рез антитела, наблюдались очень редко. Если у пациентов резко снижается эффективность терапии вследствие уменьшения концентрации гемоглобина (1–2 г/дл в месяц) на фоне возросшей потребности в гемотрансфузиях, необходимо проверить количество ретикулоцитов и изучить типичные причины отсутствия реакции на препарат (например дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина В₁₂, интоксикация алюминием, инфекции или воспаления, кровотечение или гемолиз).

Если содержание ретикулоцитов с учетом анемии (например ретикулоцитарный индекс) низкое (<20000/мм³ или <20000/мкл или <0,5%), количество тромбоцитов и лейкоцитов в норме и никакой иной причины снижения эффективности не выявлено, необходимо определить наличие антител к эритропоэтину и провести обследование костного мозга с целью диагностирования ПККА.

При подозрении на появление ПККА, опосредованной через антитела к эритропоэтину, следует немедленно прекратить терапию препаратом Бинокрит®. Запрещается назначать любую другую терапию эритропоэтином из-за риска перекрестной реакции. При наличии показаний пациентам может назначаться необходимая терапия, например гемотрансфузии.

В случае парадоксального уменьшения концентрации гемоглобина и развития тяжелой анемии вследствие низкого содержания ретикулоцитов необходимо немедленно прекратить лечение эпоэтином и провести тест на наличие антител к эритропоэтину. Есть данные о таких проявлениях у больных с гепатитом С, получавших лечение интерфероном и рибавирином одновременно с эпоэтином. Эпоэтин не предназначен

для лечения анемии, обусловленной гепатитом С.

Больные с ХПН

Данные по иммуногенности при подкожном введении препарата Бинокрит® пациентам с риском развития ПККА, опосредованной через антитела, например с почечной анемией, ограничены. Вследствие этого пациентам с почечной анемией препарат должен вводиться в/в.

С целью минимизации рисков усиления гипертензии для пациентов с ХПН скорость повышения гемоглобина должна составлять примерно 1 г/дл (0,62 ммоль/л) в месяц и не должна превышать 2 г/дл (1,25 ммоль/л) в месяц.

У пациентов с ХПН концентрация гемоглобина на поддерживающей стадии лечения не должна превышать ВГН, рекомендованную в разделе «Способ применения и дозы». Результаты клинических исследований показали увеличение риска фатальных исходов и тяжелых сердечно-сосудистых расстройств при введении эритропоэстимулирующих препаратов с целью увеличения концентрации гемоглобина более 12 г/дл (7,5 ммоль/л).

При проведении клинических исследований в контролируемых условиях не выявлено значительных преимуществ, связанных с применением эпоэтинов на фоне увеличения концентрации гемоглобина выше уровня, необходимого для контроля симптомов анемии и предупреждения гемотрансфузий. У пациентов на гемодиализе отмечались случаи тромбозов шунта, в частности при склонности к гипотонии или вследствие формирования артериовенозных фистул (например стеноза, аневризмы и т.д.). Таким пациентам рекомендуется ранняя коррекция шунта и профилактики тромбоза, например с помощью ацетилсалициловой кислоты.

В отдельных случаях наблюдалась гиперкалиемия. Лечение анемии может приводить к повышению аппетита и увеличению потребности в калии и белке. Периодически следует корректировать схему проведения диализа с целью поддержания необходимых показателей мочевины, креатинина и калия. У пациентов с ХПН необходимо проверять содержание электролитов в сыворотке крови. При обнаружении повышения (или повышающегося) уровня сывороточного калия следует оценить целесообразность отмены лечения эпоэтином альфа до нормализации уровня калия. Во время лечения эпоэтином альфа часто требуется повышение дозы гепарина при проведении гемодиализа вследствие увеличения гематокритного числа. Если гепаринизация не может быть максимально эффективной, может потребоваться отмена схемы процедур диализа.

Согласно имеющимся данным, лечение анемии эпоэтином альфа у взрослых больных с почечной недостаточностью, которым еще не проводится диализ, не вызывает прогрессирования почечной недостаточности.

Взрослые онкологические больные с симптоматической анемией, проходящие курс химиотерапии

В некоторых клинических ситуациях для лечения анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями следует применять переливание крови. Решение о назначении рекомбинантных эритропоэтинов необходимо принимать, учитывая соотношение пользы и возможных рисков для каждого пациента индивидуально и особенности клинической ситуации. Следует учитывать следующие факторы: тип и стадия развития новообразования; степень анемии; ожидаемая продолжительность жизни; обстановка, в которой пациент будет проходить лечение; пожелания самого пациента.

При оценке целесообразности терапии эпоэтином альфа (риск переливания крови для пациента) у онкологических больных, получающих химиотерапию, необходимо учитывать задержку в 2–3 нед после введения эпоэтина альфа до образования эритроцитов на фоне стимуляции эритропоэтином.

С целью минимизации риска развития тромботических явлений необходимо следить, чтобы уровень гемоглобина и скорость его увеличения не превышали допустимых показателей.

Вследствие увеличения количества случаев венозных тромботических осложнений у онкологических больных, получающих эритропоэстимулирующие препараты, следует тщательно оценивать такой риск и пользу от лечения эпоэтином альфа, особенно у онкологических больных с повышенным риском развития венозных тромботических осложнений, например на фоне ожирения или наличия венозных тромботических заболеваний в семейном анамнезе (в т.ч. глубокого венозного тромбоза или тромбоза легочной артерии).

Взрослые пациенты, участвующие в программе сбора аутологичной крови перед хирургическими операциями

Необходимо соблюдать все особые меры предосторожности, относящиеся к проведению программ по сбору аутологичной крови, особенно при регулярных переливаниях крови.

Пациенты, подлежащие плановой ортопедической хирургии

Для пациентов, подлежащих плановой ортопедической хирургии, необходимо установить причину анемии и по возможности вылечить анемию перед началом терапии эпоэтином альфа. У таких пациентов может возникать риск развития тромботических явлений, который необходимо тщательно оценивать при назначении лечения больных данной группы.

Пациенты, подлежащие плановой ортопедической хирургии, должны получать адекватную антитромботическую профилактику в связи с наличием риска развития венозных тромботических осложнений у хирургических больных, в особенности у страдающих сердечными-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, необходимо соблюдать особые меры предосторожности у пациентов с предрасположенностью к развитию тромбоза глубоких вен конечностей. У пациентов с первоначальным уровнем гемоглобина >13 г/дл ($>8,1$ ммоль/л) повышен риск послеоперационных тромботических/венозных осложнений. Вследствие этого препарат не следует назначать пациентам с первоначальным уровнем гемоглобина >13 г/дл ($>8,1$ ммоль/л).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одном предварительно заполненном шприце, т.е. фактически не содержит натрия.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами. Бинокрит® не влияет на способность управлять автомобилем, транспортными средствами или работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутривенного и подкожного введения, 16,8 мкг/мл (1000 МЕ/0,5 мл, 2000 МЕ/мл); 84 мкг/мл (3000 МЕ/0,3 мл, 4000 МЕ/0,4 мл, 5000 МЕ/0,5 мл, 6000 МЕ/0,6 мл, 8000 МЕ/0,8 мл, 10000 МЕ/мл), 336 мкг/мл (20000 МЕ/0,5 мл, 30000 МЕ/0,75 мл, 40000 МЕ/мл).

По 0,5 мл (1000 МЕ) или 1 мл (2000 МЕ) раствора для в/в и п/к введения 16,8 мкг/мл, 0,3 мл (3000 МЕ), 0,4 мл (4000 МЕ), 0,5 мл (5000 МЕ), 0,6 мл (6000 МЕ), 0,8 мл (8000 МЕ) или 1 мл (10000 МЕ) раствора для в/в и п/к введения 84 мкг/мл, 0,5 мл (20000 МЕ), 0,75 мл (30000 МЕ) или 1 мл (40000 МЕ) раствора для в/в и п/к

введения 336 мкг/мл в однодозовых градуированных (с ценой деления 0,1 мл) шприцах из прозрачного бесцветного боросиликатного стекла типа 1 (Евр. Ф.), снабженных шток-поршнем из полипропилена с бромбутилкаучуковым уплотнителем, покрытым фторполимером, и инъекционной иглой из нержавеющей стали 27 G × 14 с резиновым безлатексным защитным колпачком и внешним колпачком из полипропилена (для предотвращения затупления иглы), а также специальным колпачком безопасности для иглы после проведенной инъекции (для предупреждения травматизации вследствие укола иглой по неосторожности) или без такового.

По 1 или 3 шприца помещают в контурную упаковку из прозрачного бесцветного листового пластика (коррекс) и запечатывают прозрачной пленкой. По 1 коррексу с 1 шприцем или по 2 коррекса с 3 шприцами помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

БИФИДУМ-МУЛЬТИ®-1

БИФИДУМ-МУЛЬТИ®-2

БИФИДУМ-МУЛЬТИ®-3

Амфита ЗАО (Россия)

 *Общее описание*

СОСТАВ

Бифидум-Мульти®-1

**БАД Порошок 25 г/1 капсул./
1 пакет-саше**

мальтодекстрин; мультипробиотический комплекс — 6 штаммов бифидобактерий, относящихся к видам *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*. Содержание бифидобактерий — не менее 1×10^8 КОЕ/г

Бифидум-Мульти®-2

БАД Капсулы. 1 капсул.
пектин яблочный; инулин; олигофруктоза; мультипробиотиче-

ский комплекс бифидобактерий — 6 штаммов, относящихся к видам *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*. Содержание бифидобактерий — не менее 1×10^8 КОЕ/г

Бифидум-Мульти®-3

БАД Капсулы. 1 капсул.

пектин яблочный; инулин; олигофруктоза; мультипробиотический комплекс бифидобактерий — 6 штаммов, относящихся к видам *B. bifidum*, *B. longum*, *B. adolescentis*. Содержание бифидобактерий — не менее 1×10^8 КОЕ/г

ХАРАКТЕРИСТИКА. Биологически активная добавка (БАД) к пище. Не является лекарством.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ.

Свойства биологически активных добавок Бифидум-Мульти® обусловлены заселением кишечника бифидобактериями, которые обеспечивают колонизацию слизистых оболочек. Бифидобактерии являются эффективным биокорректором и обладают многофакторным регулирующим и стимулирующим воздействи-



пор., фл. 25 г [с мерн. ложкой]
Бифидум-Мульти-1

ем на организм: поддерживают и нормализуют микробиоценоз кишечника, обладают широким спектром действия против патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, поддерживают неспецифическую резистентность организма, участвуют в белковом и жировом обмене, синтезе витаминов, регулируют минеральный и газовый обмен, процессы кишечного всасывания; устная форма обладает антитоксической, антитимутагенной активностью, способностью снижать уровень холестерина в крови, выводить токсины, радионуклиды.

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. В состав БАД к пище Бифидум-Мульти® входит несколько видов бифидобактерий, которые наиболее физиологичны определенным возрастным группам людей, тем самым суммируются полезные свойства, приносящие отдельные штаммы, что способствует устойчивой локализации или новому заселению кишечника теми видами бифидобактерий, которые преобладают в микробиоценозе конкретного человека. Биологически активные добавки к пище Бифидум-Мульти® — источники пробиотических микроорганизмов (бифидобактерий) — способствуют нормализации микрофлоры кишечника, улучшают функциональное состояние ЖКТ, повышают неспецифическую резистентность организма.

Продукты отличаются правильным подходом к подбору формы для удобства их приема.

Для детей младшего возраста — это порошок, который можно растворить в воде, соке, добавить в детское питание. *Для детей постарше и взрослых* — разъемные капсулы.

Изучение эффективности и безопасности БАД Бифидум-Мульти®, проведенные в Центре акушерства и гинекологии РАМН, клинической ин-

фекционной больнице №1, Москва, НИИ детской гастроэнтерологии Нижний Новгород, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Институте иммунологии МЗ РФ, Казанском НИИ эпидемиологии и микробиологии, ФГУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, подтвердили их высокую эффективность и преимущества перед используемыми в испытаниях препаратами группы контроля.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. В качестве источника пробиотических микроорганизмов (бифидобактерий) для нормализации состояния ЖКТ при нарушениях микрофлоры кишечника и функционального состояния ЖКТ, вызванных острыми и хроническими инфекциями различной этиологии; в период предоперационной подготовки и в послеоперационный период; при курсах приема антибиотиков, химиотерапии; в период родового подготовки беременных и послеродовый период; в комплексной терапии целого ряда заболеваний, в т.ч. туберкулеза, гепатитов, цирроза печени, онкологических заболеваний; по показаниям врача при искусственном или смешанном вскармливании младенцев; при проявлениях аллергии, при респираторных инфекциях и для их профилактики; как общеукрепляющее средство, во для повышения адаптационного потенциала.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Бифидум-Мульти®-1

Внутрь, во время еды, предварительно, но растворив в 10 мл жидкости комнатной температуры (кипяченой воды, грудного молока, сока).

Детям от рождения до 3 лет по 1/2–1 мерной ложке (0,5 г) или по 1 капс. (содержимое высыпать в сухую чашку, чайную ложку), или по 1/2–1 пакетику-саше (0,5 г) 2–3 раза в день. Допустимо добавлять в детское питание. Недопустимо принимать с горячей пищей или жидкостью.

Бифидум-Мульти®-2

Внутрь, во время еды, запивая питье, водой.

Детям от 3 до 14 лет по 1–2 капс. 2–3 раза в день. Недопустимо принимать с горячей пищей или жидкостью.

Бифидум-Мульти®-3

Внутрь, во время еды, запивая питье, водой.

Детям старше 14 лет и взрослым — по 1–2 капс. 2–3 раза в день. Недопустимо принимать с горячей пищей или жидкостью.

Продолжительность приема — 20–30 дней. Прием рекомендуется повторять 2–3 раза в год.

ФОРМА ВЫПУСКА. Бифидум-Мульти®-1.

Порошок во флаконах по 25 г в комплекте с мерной ложкой (0,5 г).

Капсулы, 0,25 г по 30 шт. во флаконе или по 10 шт. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги.

Пакет-саше 0,5 г. 1 фл. или 3 блистера или 30 пакетов-саше вложены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Бифидум-Мульти®-2. Капсулы, 0,25 г. По 30 шт. во флаконе или по 10 шт. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. 1 фл. или 3 блистера вложены в картонную пачку.

Бифидум-Мульти®-3. Капсулы, 0,5 г. По 30 шт. во флаконе или по 10 шт. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. 1 фл. или 3 блистера вложены в картонную пачку.

КОММЕНТАРИЙ. ВЫПУСКАЕТСЯ ПО ЛИЦЕНЗИИ Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского.

БОНЕФОС® (BONEFOS®)

Клодроновая кислота* 208

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

СОСТАВ

Капсулы 1 капс.

активное вещество:

динатрия клодроната

тетрагидрат 500 мг

(эквивалентно динатрия клодронату безводному — 400 мг)

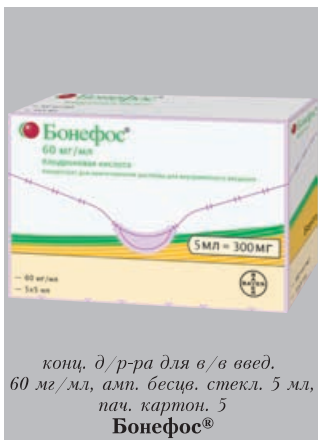
вспомогательные вещества:

тальк — 22,8 мг; кальция стеарат — 2,85 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 2,85 мг; лактозы моногидрат — 41,5 мг.

капсула: краситель железа оксид красный — 0,008%, краситель железа оксид желтый — 0,008%, титана диоксид — 2%, желатин — до 100%

чернила черные: шеллак — 24–27%, этанол — 23–26%, изопропанол — 1–3%, пропиленгликоль — 3–7%, бутанол — 1–3%, аммония гидроксид — 1–2%, калия гидроксид — 0,05–0,1%, железа оксид черный (E172) —





конц. д/р-ра для в/в введ.
60 мг/мл, ампл. бесцв. стекл. 5 мл,
пач. картон. 5

Бонепос®

24–28%; вода очищенная —
13–18%

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 1 мл
активное вещество:

динатрия клодроната
тетрагидрат 75 мг
(эквивалентно динатрия клодро-
нату безводному — 60 мг)
вспомогательные вещества: на,
трия гидроксид до pH 5; вода для
инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Твердые желатиновые капс, сулы светло-желтого цвета; на кры, щечке черными чернилами нанесена маркировка «BONEFOS».

Содержимое капсул — почти белый частично гранулированный порошок. Прозрачный бесцветный, без види, мых частиц раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Клодро, новая кислота относится к группе бис, фосфонатов и является аналогом ес, тественного пирофосфата. Бисфосфо, наты обладают высоким сродством к минеральным компонентам костной ткани. Основным механизмом дейст,

вия клодноновой кислоты является подавление активности остеокластов и уменьшение опосредованной ими резорбции костной ткани.

Способность клодноновой кислоты ингибировать резорбцию костной ткани у людей была подтверждена в процессе гистологических, кинети, ческих и биохимических исследова, ний. Тем не менее, точные механиз, мы этого процесса до конца не изуче, ны. Клодроновая кислота подавляет активность остеокластов, уменьшая концентрацию кальция в сыворотке крови, а также выделение кальция и гидроксипролина с мочой. *In vitro* бисфосфонаты тормозят преципита, цию фосфата кальция, блокируют его трансформации в гидроксипа, тит, задерживают агрегацию крис, таллов апатитов в более крупные кристаллы и замедляют растворение этих кристаллов. При применении клодноновой кислоты в монотера, пии в дозах, достаточных для инги, бирования резорбции костной тка, ни, влияние на нормальную минера, лизацию кости у человека не наблю, далось. У больных раком молочной железы и множественной миеломой отмечалось снижение вероятности переломов костей. Клодроновая кис, лота снижает частоту развития мета, стазов в кости при первичном раке молочной железы. У больных с опе, рательным раком молочной железы при применении клодноновой кис, лоты для профилактики метастазов в кости также отмечалось снижение смертности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасыва, ние* клодноновой кислоты в ЖКТ происходит быстро и составляет при, близительно 2%. C_{max} в сыворотке крови после приема внутрь одной дозы препарата достигается через 30 мин. Благодаря выраженному срод, ству клодноновой кислоты к кальцию и другим двухвалентным катионам, всасывание клодноновой кислоты

значительно снижается при приеме препарата с пищей или ЛС, содержащими двухвалентные катионы. При приеме клодроновой кислоты внутрь за 1 ч до приема пищи относительная биодоступность составляет 91%, за 30 мин — 69% (снижение биодоступности при этом статистически незначимо). Существенные колебания в показателях всасываемости клодроновой кислоты в ЖКТ также наблюдаются как среди различных пациентов, так и у одного и того же пациента. Несмотря на значительные колебания в показателях всасывания у одного и того же пациента, количество получаемой в ходе длительного лечения клодроновой кислоты остается постоянным.

Связывание клодроновой кислоты с белками плазмы крови низкое. V_d — 20–50 л.

Выведение клодроновой кислоты из сыворотки крови характеризуется двумя фазами: фазой распределения с $T_{1/2}$ около 2 ч и фазой элиминации, протекающей очень медленно, поскольку клодроновая кислота прочно связывается с костной тканью. Клодроновая кислота выводится из организма главным образом почками. Около 80% определяется в моче в течение нескольких дней после приема препарата. Клодроновая кислота, связанная с костной тканью (около 20% всосавшейся дозы), выводится из организма более медленно. Почечный клиренс составляет приблизительно 75% от плазменного клиренса.

Особенности у пациентов

Явная связь между концентрацией клодроновой кислоты в плазме крови и терапевтическим эффектом или побочными реакциями отсутствует. Фармакокинетический профиль препарата не зависит от возраста, метаболизма препарата или функциональных нарушений, за исключением почечной недостаточности, вызывающей снижение по-

чечного клиренса клодроновой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ. Для всех лекарственных форм

- гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.

Дополнительно для капсул

- остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости и миеломная болезнь (множественная миелома).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Для всех лекарственных форм:

- повышенная чувствительность к клодроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата;
- сопутствующая терапия другими бисфосфонатами;
- тяжелая (терминальная) почечная недостаточность (Сл креатинина <10 мл/мин);
- беременность;
- период кормления грудью
- детский возраст (в связи с отсутствием клинического опыта).

Дополнительно для капсул:

- редкие наследственные заболевания, такие как недостаточность лактазы, непереносимость галактозы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат Бонефос®, капсулы, содержит 46,36 мг лактозы).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Неизвестно, проникает ли клодроновая кислота через плацентарный барьер у человека, а также может ли препарат вызывать повреждение плода или влиять на репродуктивную функцию человека. Установлено, что клодроновая кислота проникает через плацентарный барьер у животных.

Неизвестно, проникает ли клодроновая кислота в грудное молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Капсулы. Внутрь. Капсулы следует глотать, не разжевывая.

Суточную дозу 1600 мг рекомендует, ся принимать однократно утром на, тощак, запивая стаканом воды. После приема препарата больной должен в течение часа воздерживаться от приема пищи, питья (за исключением обыкновенной воды) и приема других ЛС.

При назначении суточной дозы более 1600 мг, ее следует принимать в 2 приема. Первую часть дозы (1600 мг) нужно принять, как рекомендовано выше. Вторую часть дозы, превышающую 1600 мг, следует принять в промежутке между приемами пищи, через 2 ч после или за 1 ч до еды, питья (кроме обыкновенной воды) и приема других ЛС.

Препарат Бонефос® нельзя принимать с молоком, пищей, а также с препаратами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, поскольку все они нарушают всасывание клодроновой кислоты.

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями. Рекомендуются в/в введение препарата. При пероральном назначении препарат Бонефос® назначается внутрь в начальной высокой дозе 2400–3200 мг ежедневно. В зависимости от индивидуальной реакции на лечение, при снижении содержания кальция в крови до нормального уровня, дозу постепенно сокращают до 1600 мг.

Остеолитические изменения костей, обусловленные злокачественными опухолями, без гиперкальциемии. Дозировка в каждом случае определяется, ся индивидуально. Рекомендуемая начальная доза составляет 1600 мг/сут. По клиническим показаниям она может быть увеличена, максимум — до 3200 мг/сут.

Больные с почечной недостаточностью. Клодронат выводится главным образом почками. Поэтому при лечении пациентов с почечной недостаточностью требуется осторожность; внутрь не следует принимать препарат в дозах, превышающих 1600

мг/сут, в течение длительного периода времени.

Дозу препарата Бонефос® следует уменьшать в соответствии со следующими рекомендациями: при С1 креатинина, равном 50–80 мл/мин, доза составляет 1600 мг/сут (уменьшение дозы не рекомендуется); при 30–50 мл/мин, доза составляет 1200 мг/сут, при 10–30 мл/мин, доза составляет 800 мг/сут; при С1 креатинина <10 мл/мин применение препарата противопоказано.

Пожилые возраст. Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у пожилых пациентов. В клинических испытаниях, в которых принимали участие пациенты старше 65 лет, не было отмечено побочных эффектов, специфичных для данной группы пациентов.

Концентрат для приготовления раствора для в/в введения

В/в 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 1 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 5 ампул объемом 5 мл (все, всего — 25 мл) разбавляется до 500 мл физиологическим раствором (хлорид натрия 9 мг/мл) или 5% раствором глюкозы (50 мг/мл).

По 300 мг в/в капельно в течение не менее 2 ч 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 в/в капельно в течение 4 ч. Время поддержания нормокальциемии характеризуется значительными индивидуальными различиями. При необходимости,

ходимости контроля уровня кальция в крови инфузию можно повторить или назначить препарат Бонефос® внутрь.

Больные с почечной недостаточностью. При в/в введении дозы должны быть снижены в соответствии со следующими рекомендациями: при С1 креатинина 50–80 мл/мин доза должна быть сокращена на 25%, при С1 креатинина 12–50 мл/мин — на 25–50% и при С1 креатинина <12 мл/мин — на 50%.

Ввиду отсутствия данных по фармакокинетике и безопасности следует избегать применения препарата Бо, нефос® у больных с почечной недостаточностью с С1 креатинина ниже 10 мл/мин, кроме случаев кратковременной терапии при функциональной почечной недостаточности, вызванной повышением содержания кальция в сыворотке крови.

Перед проведением гемодиализа рекомендуемая доза препарата Бонефос® для инфузии составляет 300 мг; в те дни, когда гемодиализ не проводится, дозу следует уменьшить на 50%; длительность лечения — не более 5 дней. Важно отметить, что при перитонеальном диализе клотроно, вая кислота плохо выводится из системы, темного кровотока.

Пожилой возраст. Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у пожилых пациентов. В клинических испытаниях, в которых принимали участие пациенты старше 65 лет, не было отмечено побочных эффектов, специфичных для данной группы пациентов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее частым побочным эффектом является диарея, которая обычно проявляется в легкой форме и наблюдается чаще всего при применении препарата в высоких дозах.

Подобные реакции могут наблюдаться как при приеме препарата внутрь, так и при его в/в введении, хотя час,

тота их возникновения может отличаться. Данные представлены на основе классификации систем органов по MedDRA (медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности). Во внимание должны быть приняты ранее известные побочные эффекты и другие состояния, связанные с применением препарата Бонефос®. Частота возникновения побочных эффектов определена как: часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$ — 1/100 назначений); редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$ — 1/10000 назначений).

Со стороны метаболизма: часто — бессимптомная гипокальциемия; редко — гипокальциемия, сопровождающаяся клиническими проявлениями; повышение концентрации паратиреоидного гормона в сыворотке (связанное со снижением уровня кальция в сыворотке), повышение концентрации ЩФ в сыворотке (у пациентов с метастазами уровень ЩФ также может повышаться из-за наличия метастазов в печени и костях).

Со стороны ЖКТ: часто — диарея, тошнота, рвота (обычно в легкой форме).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — повышение трансаминаз, обычно в пределах нормы; редко — повышение трансаминаз в 2 раза, по сравнению с нормой, без нарушения функции печени.

Со стороны кожи и ее придатков: редко — реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся в виде кожных реакций.

Побочные реакции, о которых сообщалось в рамках постмаркетингового применения препарата

Со стороны органов зрения: возникновение увеита у пациентов, получающих препарат Бонефос®. Конъюнктивит, эписклерит, склерит на фоне терапии другими бисфосфонатами. Возникновение конъюнктивита наблюдалось только у одного пациента, принимавшего препарат Бонефос®.

одновременно с другим бисфосфона, том. Случаи возникновения эпискле, рита и склерита на фоне терапии препаратом Бонефос® не были выявлены.

Со стороны дыхательной системы: у пациентов с бронхиальной астмой, с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте в анамнезе наблюдались нарушения функции дыхания, бронхоспазм.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек (повышение концентрации креатинина сыворотки и протенинурия), тяжелой почечная недостаточность, особенно после быстрого в/в введения клодроновой кислоты в высоких дозах.

Единичные случаи почечной недостаточности, в т.ч. с летальным исходом, особенно при одновременном применении с НПВС, наиболее часто — с диклофенаком.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: единичные сообщения о развитии остеонекроза челюсти, главным образом у пациентов, которые получали предшествующую терапию аминобисфосфонатами, такими как золедроновая кислота и пamidроновая кислота. Сообщалось о случаях возникновения сильной боли в костях, суставах и/или мышцах у пациентов, принимавших препарат Бонефос®. Однако такие сообщения были нечастыми, и по данным рандомизированных клинических исследований, не обнаружено различия в частоте встречаемости этих явлений у пациентов, принимавших препарат Бонефос®, и у пациентов из группы плацебо.

Подобные симптомы развивались через несколько дней или несколько месяцев после начала приема препарата Бонефос®.

В ходе постмаркетингового применения других бисфосфонатов сообщалось о следующих нежелательных реакциях: атипичный подвертельный

перелом бедренной кости и перелом диафиза бедренной кости. На фоне терапии препаратом Бонефос® данных побочных явлений не отмечалось.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение с другими бисфосфонатами противопоказано. Имеются данные о связи между приемом клодроновой кислоты и нарушением работы почек при одновременном назначении НПВС, чаще всего диклофенака. Вследствие большой вероятности развития гипокальциемии следует соблюдать осторожность при назначении клодроновой кислоты вместе с аминокислотами.

Сообщалось, что одновременный прием эстрамустина вместе с клодроновой кислотой приводит к увеличению концентрации эстрамустина в сыворотке крови до 80%.

Клодроновая кислота образует с двухвалентными катионами (например Ca^{2+} и Fe^{2+}) плохо растворимые комплексы, поэтому препарат Бонефос® в капсулах не рекомендуется принимать одновременно с пищевыми продуктами или лекарствами, содержащими двухвалентные катионы (например антациды или препараты железа), и не следует вводить препарат в/в одновременно с лекарствами, содержащими двухвалентные катионы (например расствор Рингера), что может привести к снижению биодоступности клодроновой кислоты.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при в/в введении высоких доз клодроновой кислоты сообщалось об увеличении концентрации креатинина в сыворотке крови и нарушении функции почек. О подобных симптомах не сообщалось при применении высоких доз клодроновой кислоты внутрь.

Лечение: симптоматическое. Необходимо обеспечить больному поступление достаточного количества жидкости,

сти, а также контролировать функцию почек и содержание кальция в сыворотке крови.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Во время проведения терапии препаратом Бонифос® необходимо обеспечить больному поступление достаточного количества жидкости, а также контролировать функцию почек и концентрацию кальция в сыворотке крови. Это особенно важно при назначении препарата Бонифос® в виде в/в инфузий, а также для больных с гиперкальциемией и почечной недостаточностью.

В/в введение препарата Бонифос® в дозах, значительно превышающих рекомендуемые, может вызвать тяжелые повреждения функции почек, особенно при слишком высокой скорости инфузии.

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 в/в и пероральное применение бисфосфонатов. Многие из этих пациентов также получали химиотерапию или кортикостероиды.

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.

На фоне длительного лечения бисфосфонатами по поводу остеопороза сообщалось о случаях атипичных подвертельных переломов бедренной кости и переломов диафиза бедренной кости. К указанным переломам относятся поперечные или поперечно-косые переломы, которые могут возникать на любом участке бедрен-

ной кости ниже малого вертела и выше надмышечков. Данные переломы могут возникать в результате не большой травмы или не быть связанными с травмой вообще. У некоторых пациентов с болью в бедре или паху были обнаружены диагностические признаки переломов на фоне нагрузки за несколько недель или месяцев до возникновения полного перелома бедренной кости. Переломы обычно были двусторонними, следовательно, необходимо исследовать противоположное бедро у пациентов, получающих лечение бисфосфонатами, которые уже перенесли перелом диафиза бедренной кости. Для данных переломов характерно медленное сращение костей.

Следует прекратить лечение бисфосфонатами до проведения обследования у пациентов с подозрением на атипичный перелом бедренной кости, основываясь на индивидуальной оценке пользы и риска.

Следует рекомендовать пациентам, получающим лечение бисфосфонатами, сообщать о возникновении болей в области бедра, паха или тазобедренного сустава. Также следует обследовать пациентов с данными симптомами на наличие неполного перелома бедренной кости.

При применении препарата Бонифос® случаев возникновения атипичных подвертельных переломов бедренной кости и переломов диафиза бедренной кости отмечено не было.

Совместимость концентрата для инфузионного раствора с другими препаратами или растворами для инъекций не исследовалась.

Препарат следует разбавлять и вводить только в соответствии с рекомендациями, изложенными в разделе «Способ применения и дозы».

Влияние вождения автотранспорта и управление механизмами. Не изучено.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 400 мг. По 100 капс. в пластиковом фла, коне. 1 фла. помещают в картонную пачку.

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 300 мг/5 мл (60 мг/мл). По 5 мл в ам, пулах бесцветного стекла. По 5 амп., разделенных контурным вкладышем из картона, помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

БОНЕФОС® (BONEFOS®)

Клодроновая кислота* 208

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)



табл. п.о. 800 мг,
бл. ПВХ/ПВДХ/алюм. фольг. 10,
пач. картон. 6
Бонефос®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активное вещество:

динатрия клодроната
дигидрат 1000 мг
(эквивалентно динатрия клодронату безводному — 800 мг)

вспомогательные вещества:

МКЦ силицинизированная — 165 мг (содержит МКЦ — 98%;

кремния диоксид коллоидный безводный — 2%); кроскармелло, за натрия — 22 мг; стеариновая кислота — 15 мг; магния стеа, рат — 8 мг

оболочка пленочная: Opadry II бе, лый (содержит поливиниловый спирт, частично гидролизован, ный — 40%; диоксид титана — 25%; макрогол 3350 — 20,2% тальк — 14,8%) — 30 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки, покрытые оболочкой, 800 мг: белого цвета, овальной формы, с риской на одной из сторон; методом выдавливания слева от рис, ки нанесено «L», справа — «134»

В изломе: однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой того же цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Клодронат динатрия относится к группе бисфосфонатов и является аналогом естественного пирофосфата. Селективное действие основывается на высоком сродстве бисфосфонатов к минеральным компонентам кости. Бисфосфонаты действуют путем подавления активности остеокластов, уменьшая опосредованную остеокластами резорбцию костной ткани.

Способность клодроновой кислоты ингибировать резорбцию костной ткани у людей была подтверждена в процессе гистологических, кинети, ческих и биохимических исследований. Тем не менее, точные механизмы этого процесса до конца не изучены. Клодроновая кислота подавляет активность остеокластов, уменьшая концентрацию кальция в сыворотке крови, а также выделение кальция и гидроксипролина с поч, ками.

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. При применении клодроновой кислоты в монотерапии в дозах, достаточных для ингибирования резорбции костной ткани, влияние на нормальную минерализацию кости у человека не наблюдалось. У больных раком молочной железы и множественной миеломой отмечалось снижение вероятности переломов костей. Клодроновая кислота снижает частоту развития метастазов в кости при первичном раке молочной железы. У больных с операбельным раком молочной железы при применении клодроновой кислоты для профилактики метастазов в кости также отмечалось снижение смертности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Всасывание клодроновой кислоты в ЖКТ происходит быстро и составляет приблизительно 2%. $T_{\max}$ в сыворотке крови после приема внутрь одной дозы препарата составляет 30 мин. Благодаря выраженному родству клодроновой кислоты с кальцием и другим двухвалентным катионам всасывание клодроновой кислоты значительно снижается при приеме препарата с пищей или ЛС, содержащими двухвалентные катионы. При приеме клодроновой кислоты внутрь за 1 ч до приема пищи относительная биодоступность составляет 91%, за 30 мин — 69% соответственно (снижение биодоступности при этом статистически незначимо). Существенные колебания в показателях всасываемости клодроновой кислоты в ЖКТ также наблюдаются как среди различных пациентов, так и у одного и того же пациента. Несмотря на значительные колебания в показателях всасывания у одного и того же пациента, количество получаемой в ходе длительного лечения клодроновой кислоты остается постоянным.

Связывание клодроновой кислоты с белками плазмы крови низкое. V_d — 20–50 л. Выведение клодроновой

кислоты из сыворотки крови характеризуется двумя фазами: фазой расщепления с $T_{1/2}$ около 2 ч и фазой элиминации, протекающей очень медленно, поскольку клодроновая кислота прочно связывается с костной тканью. Клодроновая кислота выводится из организма главным образом почками. Около 80% определяется в моче в течение нескольких дней после приема препарата. Клодроновая кислота, связанная с костной тканью (около 20% всосавшейся дозы), выводится из организма более медленно. Почечный клиренс составляет приблизительно 75% от плазменного клиренса.

Особенности у пациентов

Явная связь между концентрацией клодроновой кислоты в плазме крови и терапевтическим эффектом или побочными реакциями отсутствует. Фармакокинетический профиль препарата не зависит от возраста, метаболизма препарата или функциональных нарушений, за исключением почечной недостаточности, вызывающей снижение почечного клиренса клодроновой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ

- остеолитические метастазы злокачественных опухолей и миелома (множественная миелома);
- гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к клодроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым компонентам, входящим в состав препарата;
- сопутствующая терапия другими бисфосфонатами;
- тяжелая (терминальная) почечная недостаточность (Cl креатинина <10 мл/мин);
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст (отсутствует клинический опыт).

С осторожностью: больные с нарушением функции почек.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Неизвестно, проникает ли клодроновая кислота через плацентарный барьер у человека, а также может ли препарат вызывать повреждение плода или влиять на репродуктивную функцию человека. Установлено, что клодроновая кислота проникает через плацентарный барьер у животных.

Неизвестно, проникает ли клодроновая кислота в грудное молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, проглатывать, не разжевывая. Таблетки по 800 мг для удобства приема можно предварительно разделить на 2 части, которые следует принять одновременно, но не измельчать и не растворять). Суточную дозу 1600 мг предпочтительнее принимать однократно утром натощак, запивая стаканом воды, после чего следует воздержаться от приема пищи и других ЛС в течение 2 ч (за исключением обыкновенной воды). Суточная доза более 1600 мг назначается в 2 приема: первый — как рекомендовано выше, второй — между приемами пищи, через 2 ч после или за 1 ч до еды, питья или приема других ЛС. Препарат Бонефос® нельзя принимать с молоком, пищей, а также с препаратами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, поскольку все они нарушают всасывание клодроновой кислоты.

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями. 2400–3200 мг/сут в 2 приема с постепенным снижением до поддерживающей дозы 1600 мг/сут; при остеолитических изменениях костей, обусловленных злокачественными опухолями без гиперкальциемии — начальная доза 1600 мг/сут, при необходимости — до 3600 мг/сут (не более); у больных с признаками почеч-

ной недостаточности — не более 1600 мг.

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями. Рекомендуется в/в введение препарата. При пероральном назначении препарат Бонефос® назначается внутрь в начальной высокой дозе 2400–3200 мг ежедневно. В зависимости от индивидуальной реакции на лечение, при снижении содержания кальция в крови до нормального уровня, дозу постепенно сокращают до 1600 мг.

Остеолитические изменения костей, обусловленные злокачественными опухолями, без гиперкальциемии. Дозировка в каждом случае определяется индивидуально. Рекомендуемая начальная доза составляет 1600 мг/сут. По клиническим показаниям она может быть увеличена, максимально — до 3200 мг/сут.

Больные с почечной недостаточностью. Клодронат выводится главным образом почками. Поэтому при лечении пациентов с почечной недостаточностью требуется осторожность; внутрь не следует принимать препарат в дозах, превышающих 1600 мг/сут, в течение длительного периода, да времени.

Дозу препарата Бонефос® следует уменьшать в соответствии со следующими рекомендациями: при легкой степени почечной недостаточности (С_л креатинина равен 50–80 мл/мин) доза составляет 1600 мг/сут (уменьшение дозы не рекомендуется); при умеренной почечной недостаточности (С_л креатинина равен 30–50 мл/мин) доза составляет 1200 мг/сут, при почечной недостаточности тяжелой степени (С_л креатинина равен 10–30 мл/мин), доза составляет 800 мг/сут; при тяжелой (терминальной) почечной недостаточности (С_л креатинина <10 мл/мин) применение препарата противопоказано.

Пожилые. Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у

пожилых пациентов. В клинических испытаниях, в которых принимали участие пациенты старше 65 лет, не было отмечено побочных эффектов, специфичных для данной группы пациентов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее частым побочным эффектом является диарея, которая обычно проявляется в легкой форме и наблюдается чаще всего при применении препарата в высоких дозах.

Подобные реакции могут наблюдаться как при приеме препарата внутрь, так и при его в/в введении, хотя частота их возникновения может отличаться.

Данные представлены на основе классификации систем органов по MedDRA (медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности). Во внимание должны быть приняты ранее известные побочные эффекты и другие состояния, связанные с применением препарата Бонифос®. Частота возникновения побочных эффектов определена как часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$ — 1/100 назначений); редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$ — 1/10000 назначений).

Со стороны метаболизма: часто — бессимптомная гипокальциемия; редко — гипокальциемия, сопровождающаяся клиническими проявлениями; повышение концентрации паращитовидного гормона в сыворотке (связанное со снижением уровня кальция в сыворотке), повышение концентрации ЦФ в сыворотке (у пациентов с метастазами уровень ЦФ также может повышаться из-за наличия метастазов в печени и костях).

Со стороны ЖКТ: часто — диарея, тошнота, рвота (обычно в легкой форме).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — повышение трансаминаз, обычно в пределах нормы; редко — повышение трансаминаз в 2 раза

по сравнению с нормой, без нарушения функции печени.

Со стороны кожи и ее придатков: редко — реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся в виде кожных реакций.

Побочные реакции, о которых сообщалось в рамках постмаркетингового применения препарата

Со стороны дыхательной системы: у пациентов с бронхиальной астмой, с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте в анамнезе наблюдались нарушения функции дыхания, бронхоспазм.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек (повышение концентрации креатинина сыворотки и протеинурия), тяжелая почечная недостаточность, особенно после быстрого в/в введения клодроновой кислоты в высоких дозах.

Единичные случаи почечной недостаточности, в т.ч. с летальным исходом, особенно при одновременном применении с НПВС, наиболее часто — с диклофенаком.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: единичные сообщения о развитии остеонекроза челюсти, главным образом у пациентов, которые получали предшествующую терапию аминобисфосфонатами, такими как золедроновая кислота и памидроновая кислота. Сообщалось о случаях возникновения сильной боли в костях, суставах и/или мышцах у пациентов, принимавших препарат Бонифос®. Однако такие сообщения были нечастыми, и по данным рандомизированных клинических исследований, не обнаружено различия в частоте встречаемости этих явлений у пациентов, принимавших препарат Бонифос®, и у пациентов из группы плацебо.

Подобные симптомы развивались через несколько дней или нескольких месяцев после начала приема препарата Бонифос®.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение с другими бисфосфонатами противопоказано.

Имеются данные о связи между приемом клодроновой кислоты и нарушением работы почек при одновременном назначении НПВС, чаще всего диклофенака.

Вследствие большой вероятности развития гипокальциемии, следует соблюдать осторожность при назначении клодроновой кислоты вместе с аминогликозидами.

Сообщалось, что одновременный прием эстрамустина вместе с клодроновой кислотой, приводит к увеличению концентрации эстрамустина в сыворотке крови до 80%. Клодроновая кислота образует с двухвалентными катионами (например Ca^{2+} и Fe^{2+}) плохо растворимые комплексы, поэтому таблетки препарата Бонефос® не рекомендуется принимать одновременно с пищевыми продуктами или лекарствами, содержащими двухвалентные катионы (например антациды или препараты железа), что может привести к снижению биодоступности клодроновой кислоты.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При в/в введении высоких доз клодроновой кислоты сообщалось об увеличении концентрации креатинина в сыворотке крови и нарушении функции почек. О побочных симптомах не сообщалось при применении высоких доз клодроновой кислоты внутрь.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Во время проведения терапии препаратом Бонефос® необходимо обеспечить больному поступление достаточного количества жидкости, а также контролировать функцию почек и концентрацию кальция в сыворотке крови. Это особенно важно при назначении препарата Бонефос® в виде внутривенных инфузий, а также для больных с гиперкальциемией и почечной недостаточностью.

Имеются сообщения о развитии остеоонекроза челюсти, обычно связанного с экстракцией зуба и/или с местной инфекцией (в т.ч. остеомиелит), у пациентов, получающих противопухолевую терапию, включающую и в/в 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 вождения автотранспорта и управление механизмами. Не изучено.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые оболочкой, 800 мг. По 10 табл. в блистере из алюминия/ПВХ. По 6 блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Бусерелин* (Buserelin*)

 *Синонимы*

Бусерелин: спрей наз. доз.

(Фарм-Синтез ЗАО) 90

Бусерелин-депо: лиоф.

д/сusp. для в/м введ. про,

лонг. (Фарм-Синтез ЗАО) ... 93

БУСЕРЕЛИН (BUSERELIN)

Бусерелин* 90

ЗАО «Фарм-Синтез» (Россия)

СОСТАВ

Спрей назальный дозированный

активное вещество:

бусерелина ацетат 2,100 мг

(соответствует содержанию 2,000 мг бусерелина)

вспомогательные вещества:

бензалкония хлорид 0,100 мг

вода для инъекций до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость без посторонних включений.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат является синтетическим аналогом природного ГнРГ. Конкурентно связывается с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратко, временное повышение уровня половых гормонов в плазме крови. Дальнейшее применение лечебных доз препарата приводит (в среднем через 12–14 дней) к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза, ингибируя таким образом выделение ЛГ и ФСГ. В результате наблюдается подавление синтеза половых гормонов в яичниках и снижение концентрации эстрадиола (Е2) в плазме крови до постклимактерических значений.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При интраназальном применении препарат полностью всасывается через слизистую оболочку носа. В незначительных количествах выделяется с грудным молоком. $T_{1/2}$ составляет около 3 ч.

ПОКАЗАНИЯ. Гормонозависимая патология репродуктивной системы, обусловленная абсолютной или относительной гиперэстрогенией:

- эндометриоз (пред- и послеоперационный периоды);
- миома матки;
- гиперпластические процессы эндометрия;
- лечение бесплодия (при проведении программы экстракорпорального оплодотворения — ЭКО).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность;
- период кормления грудью.



спрей наз. доз. 0,15 мг/доза, фл. темн. стекл. 17,5 мл [с пробк.-помп. доз.], пач. картон. 1

Бусерелин

С осторожностью: артериальная гипертензия, сахарный диабет, депрессия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Разовая доза препарата при полном нажатии помпы составляет 150 мкг.

При лечении эндометриоза, миомы матки, гиперпластических процессов эндометрия: препарат вводят в носовые ходы после их очищения в дозе 900 мкг в сутки. Суточную дозу препарата вводят равными порциями, по одному впрыскиванию в каждый носовой ход 3 раза в день через равные промежутки времени (6–8 ч) утром, днем и вечером. Лечение препаратом Бусерелин следует начинать в первый или второй день менструального цикла, введение непрерывное на протяжении всего курса лечения. Курс лечения — 4–6 мес.

При лечении бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО): Бусерелин спрей вводится интраназально по одному впрыски,

ванию (150 мкг) в каждую ноздрю 3–4 раза в день через равные промежутки времени. Суточная доза 900–1200 мкг. Бусерелин назначается в начале фолликулиновой (на 2-й день менструального цикла) или в середине лютеиновой фазы (21–24-й дни) менструального цикла, предшествующего стимуляции. Через 14–17 дней при снижении уровня эстрадиола в сыворотке крови пациенток не менее чем на 50% от исходного, отсутствии кист в яичниках, толщине эндометрия не более 5 мм начинается стимуляция суперовуляции гонадотропными гормонами под контролем уровня эстрадиола в сыворотке крови. При необходимости может проводиться коррекция дозы Бусерелина.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЦНС:* головная боль, головокружение, нервность, усталость, нарушение сна, сонливость, снижение памяти и способности к концентрации внимания, эмоциональная лабильность, развитие депрессии или ухудшение ее течения.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, нарушение слуха и зрения (неясное видение), чувство давления на глазное яблоко.

Со стороны эндокринной системы: приливы крови к коже лица и верхней части грудной клетки, повышенное потоотделение, сухость влагалища, снижение либидо, боли внизу живота, деминерализация костей, редкое — менструальноподобное кровотечение (как правило в течение первых недель лечения).

Со стороны ССС: сердцебиение, повышение АД (у больных с артериальной гипертензией).

Аллергические реакции: крапивница, кожный зуд, гиперемия кожи, очень редко — бронхоспазм, анафилактический и/или анафилактоидный шок, ангионевротический отек.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, жажда, диарея, запор, нарушение аппетита, увеличение или уменьшение массы тела.

Со стороны лабораторных показателей: снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия; изменения в липидном спектре; увеличение активности сывороточных трансаминаз, гипербилирубинемия; тромбоцитопения или лейкопения.

Прочие: в единичных случаях — носовые кровотечения; тромбоэмболия легочной артерии; отеки в области лодыжек и стоп; ослабление или усиление роста волос на голове и на теле; боли в спине, суставах.

Местные реакции: раздражение слизистой оболочки носа, сухость и боль в носу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение препарата Бусерелин 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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препаратом Бусерелин не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентки с какой-либо формой депрессии в период лечения препаратом Бусерелин должны находиться под тщательным наблюдением врача.

Индукцию овуляции следует проводить под строгим медицинским наблюдением.

В начальной стадии лечения препаратом возможно развитие кисты яичника.

Повторный курс лечения следует начинать только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска развития остеопороза.

У пациенток, пользующихся контактными линзами, возможно появление признаков раздражения глаз.

Учитывая интраназальный способ применения, возможно раздражение слизистой оболочки носа, иногда носовое кровотечение. Препарат можно применять при рините, однако перед его применением следует очистить носовые ходы.

Применение препарата Бусерелин в комбинации с хирургическим лечением при эндометриозе уменьшает размеры патологических очагов и их кровоснабжение, воспалительные проявления и следовательно, сокращает время операции, а послеоперационная терапия улучшает результаты, снижая частоту послеоперационных рецидивов и уменьшая образование спаек.

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.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами: в период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Спрей назальный дозированный 0,15 мг/доза.* По 17,5 мл (не менее 187 доз) препарата во флаконах из оранжевого стекла марки НС-1, укупоренных крышками пластмассовыми навинчивающимися с кольцом контроля первого вскрытия. По 1 фл. в комплекте с дозирующей пластмассовой пробкой-помпой помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

БУСЕРЕЛИН-ДЕПО (BUSERELIN-DEPO)

Бусерелин* 90

ЗАО «Фарм-Синтез» (Россия)



*лиоф. д/сусп. для в/м введ.
пролонг. 3,75 мг, фл. темн. стекл.
320,93 мг [с р-лем, амп., шпр., игл.,
салф.], пач. картон. 1*

Бусерелин-депо

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 1 фл.

активное вещество:

бусерелина ацетат 3,93 мг
(в пересчете на бусерелин — 3,75 мг)

вспомогательные вещества:

DL-молочной и гликолевой кис., лот сополимер — 200 мг; манни, тол — 85 мг; кармеллоза натрия — 30 мг; полисорбат 80 — 2 мг
растворитель (маннит, раствор для инъекций 0,8%), состав на 1 амп.:

маннитол 16,0 мг
вода для инъекций до 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Активное вещество: лиофилизированный порошок (ломкий*

Б

лиофилизат) белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: прозрачный бесцветный раствор.

Восстановленная суспензия: взбалтывают содержимое флакона до получения гомогенной суспензии белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета; суспензия не должна расслаиваться в течение не менее 5 мин. При стоянии суспензия осажается, но легко ресуспендируется при встряхивании. Суспензия должна свободно проходить через иглу № 0804.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Синтетический аналог природного ГнРГ. Бусерелин конкурентно связывается с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови. Дальнейшее применение лечебных доз приводит (в среднем через 12–14 дней) к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза, ингибируя таким образом выделение ЛГ и ФСГ. В результате наблюдается подавление синтеза половых гормонов в гонадах, что проявляется снижением концентрации эстрадиола в плазме крови до постклимактерических значений у женщин и снижением содержания тестостерона до посткастрированного уровня у мужчин.

Концентрация тестостерона при непрерывном лечении в течение 2–3 нед уменьшается до содержания, характерного для состояния орхизектомии, т.е. вызывается фармакологическая кастрация.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность высокая. После в/м введения C_{max} в плазме достигается примерно через 2–3 ч и сохраняется на уровне, достаточном для ингибирования синтеза гонадотропинов гипофизом, не менее 4 нед.

ПОКАЗАНИЯ

- гормонозависимый рак предстательной железы;

- рак молочной железы;
- эндометриоз (пред- и послеоперационный периоды);
- миома матки;
- гиперпластические процессы эндометрия;
- лечение бесплодия (при проведении программы экстракорпорального оплодотворения).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность;
- период кормления грудью.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан беременным и кормящим женщинам.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. При гормонозависимом раке предстательной железы — 3,75 мг в/м каждые 4 нед.

При лечении эндометриоза, гиперпластических процессов эндометрия — 3,75 мг в/м однократно каждые 4 нед. Лечение следует начинать в первые пять дней менструального цикла. Длительность лечения — 4–6 мес.

При лечении миомы матки — 3,75 мг однократно каждые 4 нед. Лечение следует начинать в первые пять дней менструального цикла. Длительность лечения перед операцией составляет 3 мес, в остальных случаях — 6 мес.

При лечении бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) — 3,75 мг в/м однократно в начале фолликулиновой (на 2-й день менструального цикла) или в середине лютеиновой фазы (21–24-й дни) менструального цикла, предшествующего стимуляции. После блокады гипофизарной функции, подтвержденной снижением концентрации эстрогенов в сыворотке крови не менее чем на 50% от исходного уровня (обычно определяется через 12–15 дней после инъекции Бусерелина-депо), при отсутствии кист яичника (по

данным УЗИ), толщине эндометрия не более 5 мм начинается стимуляция суперовуляции гонадотропными гормонами под ультразвуковым монитингом и контролем уровня эстрадиола в сыворотке крови.

Правила приготовления суспензии и введения препарата

Препарат вводится только в/м.

Суспензию для в/м инъекции готовят с помощью прилагаемого растворителя непосредственно перед введением.

Препарат должен готовиться и вводиться только специально обученным медицинским персоналом.

Флакон с Бусерелином-депо необходимо держать строго вертикально. Легко постукивая по флакону, необходимо добиться, чтобы весь лиофилизат находился на дне флакона.

Вскрыть шприц, присоединить к нему иглу с розовым павильоном (1,2×50 мм) для забора растворителя. Вскрыть ампулу и набрать в шприц все содержимое ампулы с растворителем, установить шприц на дозу 2 мл.

Снять пластиковую крышечку с флакона, содержащего лиофилизат. Проздезинфицировать резиновую пробку флакона спиртовым тампоном. Ввести иглу во флакон с лиофилизатом через центр резиновой пробки и осторожно ввести растворитель по внутренней стенке флакона, не касаясь иглой содержимого флакона. Вынуть шприц из флакона.

Флакон должен оставаться неподвижным до полного пропитывания растворителем лиофилизата и образования суспензии (примерно на 3–5 мин). После чего, не переворачивая флакон, следует проверить наличие сухого лиофилизата у стенок и дна флакона. При обнаружении сухих остатков лиофилизата оставляя флакон до полного их пропитывания.

После того, как медработник убедился в отсутствии остатков сухого лио-

филизата, содержимое флакона следует осторожно перемешать круговыми движениями в течение 30–60 с до образования однородной суспензии. Не переворачивать и не встряхивать флакон, это может привести к выпадению хлопьев и непригодности суспензии.

Быстро вставить иглу через резиновую пробку во флакон. Затем срез иглы опустить вниз и, наклонив флакон под углом 45°, медленно набрать в шприц суспензию полностью. Не следует переворачивать флакон при наборе. Небольшое количество препарата может оставаться на стенках и дне флакона. Расход на остаток на стенках и дне флакона учитывается.

Сразу заменить иглу с розовым павильоном на иглу с зеленым павильоном (0,8×40 мм), аккуратно вернуть шприц и удалить из него воздух.

Суспензию Бусерелина-депо следует вводить немедленно после приготовления.

При помощи спиртового тампона продезинфицировать место инъекции. Ввести иглу глубоко в ягодичную мышцу, затем слегка оттянуть поршень шприца назад, чтобы убедиться в том, что нет повреждений сосуда. Ввести суспензию в/м медленно с постоянным нажимом на поршень шприца. При закупоривании иглы заменить ее другой иглой такого же диаметра.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Аллергические реакции:* крапивница, гиперемия кожи, редко — ангионевротический отек.

Со стороны ЦНС: частая смена настроения, нарушение сна, депрессия, головная боль.

Со стороны костно-мышечной системы: при длительном применении — деминерализация костей, что является риском развития остеопороза.

У женщин — головная боль, депрессия, потливость и изменение либидо, сухость слизистой оболочки влагалища, боли внизу живота, редко — менструальноподобное кровотечение (в течение первых недель лечения).

У мужчин при лечении рака предстательной железы в течение первых 2–3 нед после первой инъекции, бусерелин может вызывать обострение и прогрессирование основного заболевания (связано со стимулированием синтеза гонадотропинов и соответственно тестостерона), гинекомастию, возможны приливы, усиленное потоотделение и снижение потенции (редко требует смены терапии), проходящее повышение концентрации андрогенов в крови, задержка мочеиспускания, почечные отеки — отеки лица, век, ног; мышечная слабость в нижних конечностях. В начале лечения у пациентов с раком предстательной железы может возникать временное усиление боли в костях; в этом случае следует проводить симптоматическую терапию. Отмечали отдельные случаи развития непроходимости мочеточников и сдавления спинного мозга.

Прочие: в единичных случаях (причинно-следственная связь четко не установлена) — тромбоэмболия легочной артерии, диспептические явления.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение препарата Бусерелин-депо с препаратами, содержащими половые гормоны (например в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников. При одновременном применении бусерелина может снижаться эффективность пероральных контрацептивов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препарата Бусерелин-депо не сообщалось.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. У женщин

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.

У мужчин

С целью эффективной профилактики возможных побочных эффектов в первую фазу действия препарата необходимо применение антиандрогенов за две недели до первой инъекции Бусерелина-депо и на протяжении двух недель после первой инъекции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и скорости психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия. По 320,93 мг лиофилизата, содержащего 3,75 мг бусерелина, во флаконах темного стекла, вместимостью 10 мл. Флаконы герметично укупоривают пробками из резины и колпачками алюминиево-пластиковыми.

тиковыми. По 2 мл растворителя в ампулах нейтрального стекла.

В контурную ячейковую упаковку помещают 1 фл. с препаратом; 1 ампул. с растворителем; 1 шприц одноразового применения, вместимостью 5 мл; 1 стерильную иглу для инъекции, размером 0,8 мм × 40 мм, с павильоном зеленого цвета в комплекте со шприцем; 1 стерильную иглу для раствора, размером 1,2 мм × 50 мм, с павильоном розового цвета; 1 нож для вскрытия ампул или 1 скарификатор; 2 спиртовых тампона.

При упаковке растворителя в импортные ампулы, имеющие кольца для вскрытия, скарификатор ампульный или нож для вскрытия ампул не вкладывают.

1 контурную ячейковую упаковку комплекта помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

ВАЙДАЗА (VIDAZA)

*Азацитидин** 45

Celgene International Holdings Corporation (США)

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения. 1 фл.

активное вещество:

азацитидин. 100 мг

вспомогательные вещества: маннитол — 100 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизат: белый лиофилизированный порошок или пористая масса.

Готовая суспензия: белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Противопуховое действие азацитидина обусловлено разнообразными механизмами, включая цитотоксичность в отношении патологически измененных гематopoэтических клеток костного мозга и гипометилирование

ДНК. Механизмы, участвующие в реализации цитотоксического действия азацитидина, включают ингибирование синтеза ДНК, РНК и белка, инкорпорацию препарата в ДНК и РНК, а также активацию путей повреждения ДНК. Непролиферирующие клетки практически не чувствительны к азацитидину. Инкорпорация азацитидина в ДНК приводит к инаktivации метилтрансферазы ДНК, в результате чего происходит гипометилирование ДНК. Гипометилирование ДНК в aberrантно метилированных генах, присутствующее и в регуляторном цикле нормальных клеток, их дифференциации и клеточной смерти, может вызывать реэкспрессию гена и восстановление свойств подавления опухолевого роста у самих раковых клеток. Клиническая значимость механизма гипометилирования ДНК в сравнении с цитотоксическим и другими эффектами азацитидина еще не установлена.

Клиническая эффективность и безопасность Вайдазы была подтверждена результатами многоцентрового рандомизированного исследования



III фазы. У больных с миелодиспластическим синдромом, хроническим миеломоноцитарным лейкозом и острым миелолейкозом терапия Вайдазой превосходила современную традиционную терапию по всем критериям эффективности, включая продолжительность жизни и общую частоту ответа на лечение.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция.* После п/к введения азациитидин быстро абсорбируется, достигая $C_{\max}$ (750 ± 403) нг/мл через 0,5 ч после введения. Абсолютная биодоступность азациитидина при п/к введении составляет 89% по отношению к данному показателю при в/в введении, на основании результатов определения AUC.

Метаболизм. Результаты исследования *in vitro* показали, что в метаболизме азациитидина не участвуют изоферменты системы цитохрома P450, UDP-глюкуронилтрансфераза, сульфотрансфераза и глутатионтрансфераза.

Азациитидин метаболизируется путем спонтанного гидролиза и дезаминирования, которое индуцируется цитидиндеаминазой.

Выведение. Азациитидин быстро выводится из организма, его $T_{1/2}$ после п/к введения составляет (41 ± 8) мин. Большая часть азациитидина (50–85%) и/или его метаболитов выводится почками. Через кишечник выводится менее 1% препарата.

Данных о поступлении азациитидина в грудное молоко нет.

Влияние нарушения функции печени или почек, а также возраста, пола или расы на фармакокинетические параметры азациитидина не изучалось.

ПОКАЗАНИЯ. Лечение взрослых больных, у которых не может быть выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, имеющих:

• миелодиспластический синдром (МДС) с высокой или промежуточ-

ной-2 степенью риска в соответствии со шкалой IPSS (Международная прогностическая система баллов);

• острый миелоидный лейкоз;

• хронический миеломоноцитарный лейкоз без признаков МДС.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к азациитидину или другим компонентам препарата;
- распространенные метастазы в печени;
- беременность и период кормления грудью;
- детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью: больные с сердечными, сосудистыми заболеваниями, заболеваниями легких, нарушениями функции почек и печени, включая обширные метастатические поражения печени.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к, в область плеча, бедра или живота. Места инъекции должны чередоваться.

Место для очередной инъекции должно находиться на удалении более чем 2,5 см от предыдущего. Вайдаза не должна вводиться в поврежденные, гиперемизированные, уплотненные или болезненные участки кожи (в т.ч. в участки кожи с кровоизлияниями).

Перед введением Вайдазы рекомендуется назначить противорвотные препараты.

Рекомендуемая начальная доза препарата Вайдаза при проведении первого цикла терапии для всех больных, независимо от значений исходных гематологических показателей, составляет 75 мг/м^2 и вводится ежедневно в течение 7 дней с последующим перерывом в 21 день (28-дневный терапевтический цикл).

Должно быть проведено не менее 6 терапевтических циклов. Лечение продолжают до тех пор, пока сохрани-

няется его эффективность, или до появления симптомов прогрессирования заболевания.

В ходе наблюдения за больными оценивают ответ со стороны показателя телей крови и возможные проявления токсичности, в частности со стороны крови и почек, которые могут требовать отсрочки следующего курса лечения или коррекции дозы препарата.

Ниже представлены возможности модификации дозы препарата Вайдаза при развитии различных видов токсичности.

Модификация дозы при выявлении симптомов гематологической токсичности

Гематологической токсичностью считается максимальное снижение количества клеток в течение данного цикла лечения (надир), если уровень тромбоцитов опускается ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или абсолютное число нейтрофилов опускается ниже $1 \cdot 10^9/\text{л}$.

Восстановлением считается повышение количества клеток в клеточной(ых) линии(ях) на по крайней мере половину разницы между исходным количеством клеток и надиром (т.е. количество клеток при восстановлении $\geq$ надир + $(0,5 \times (\text{исходное(ые) количество(а) - надир})$).

1. Больные с исходными (до начала терапии Вайдазой) показателями количества лейкоцитов $>3 \cdot 10^9/\text{л}$, абсолютного количества нейтрофилов $>1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов $>75 \cdot 10^9/\text{л}$.

Если на фоне лечения препаратом Вайдаза у этих пациентов появляются симптомы гематологической токсичности, следующий цикл лечения препаратом откладывается до восстановления количества тромбоцитов и абсолютного количества нейтрофилов до исходных значений. Если продолжительность восстановления не превышает 14 дней, модификация дозы

препарата не требуется. Если количество клеток крови не увеличилось до необходимого уровня в течение 14 дней, доза препарата должна быть снижена согласно рекомендациям, изложенным ниже (табл. 1). При использовании модифицированной дозы продолжительность цикла терапии должна восстановиться до 28 дней.

Таблица 1

Количество клеток крови		% от начальной дозы для следующего цикла, если восстановление*
Абсолютное количество нейтрофилов, клеток/л	Количество тромбоцитов, клеток/л	количества клеток крови потребовало больше 14 дней
$\leq 1 \cdot 10^9$	$\leq 50 \cdot 10^9$	50%
$> 1 \cdot 10^9$	$> 50 \cdot 10^9$	100%

*Восстановление = количество (к-во) $\geq$ минимальное к-во + $(0,5 \times (\text{исходное к-во} - \text{минимальное к-во}))$.

2. Больные с исходными (до начала терапии Вайдазой) показателями количества лейкоцитов $<3 \cdot 10^9/\text{л}$, абсолютного количества нейтрофилов $<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов $<75 \cdot 10^9/\text{л}$.

Если перед очередным курсом лечения препаратом Вайдаза наблюдается снижение количества лейкоцитов или абсолютного количества нейтрофилов или тромбоцитов не более 50% от их исходных значений или более 50%, но при наличии признаков улучшения дифференциации любого клеточного ростка, схема введения препарата Вайдаза и его доза не должны меняться.

Больным, у которых количество клеток крови не превысило 50% порога от исходного уровня при отсутствии признаков улучшения дифференциации клеточных ростков, очередной курс лечения препаратом Вайдаза должен быть отсрочен до восстановления абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов. Если восстановительный процесс занял не бо-

лее 14 дней, корректировка дозы препарата Вайдаза не требуется. Если количество клеток крови не достигло желаемого уровня в течение 14 дней, необходимо определение клеточного насыщения костного мозга. При показателе клеточного насыщения >50% не требуется изменения дозы препарата. Если клеточное насыщение костного мозга ≤50%, введение препарата Вайдаза должно быть отложено, а доза уменьшена согласно приведенным в таблице 2 рекомендациям:

Таблица 2

Клеточное насыщение костного мозга	% от начальной дозы для следующего цикла, если восстановление* количества клеток крови потребовало больше 14 дней	
	Восстановление* ≤21 день	Восстановление* >21 день
15–50%	100%	50%
<15%	100%	33%

*Восстановление = количество (к-во) ≥минимальное к-во + $(0,5 \times (\text{исходное к-во} - \text{минимальное к-во}))$.

После модификации дозы продолжительность цикла должна быть восстановлена до 28 дней.

Пример расчета индивидуальной дозы азацитина представлен в таблице 3.

Особенности использования препарата Вайдаза у отдельных групп пациентов

Применение препарата у пациентов с нарушениями функций почек

Специальных исследований у больных с нарушением функции почек не проводилось. Больные с тяжелой почечной недостаточностью должны тщательно мониторироваться для контроля нежелательных явлений. Не требуется изменять начальную дозу препарата у больных с нарушениями функции почек (например, исходный уровень креатинина сыворотки крови или концентрация мочевины в крови в 2 раза больше ВГН или концентрация бикарбоната мочевой кислоты в крови в 2 раза больше ВГН). Последующая модификация дозы базируется на результатах исследования гематологических параметров и показателей функции почек. При необъяснимом снижении уровня бикарбонатов в сыворотке менее 20 ммоль/л доза препарата для следующего цикла терапии должна быть уменьшена на 50%. При необъяснимом повышении уровня креатинина сыворотки крови или концентрации азота мочевины в крови в 2 раза или более от исходных значений или выше ВГН очередной цикл терапии должен быть отложен до восстановления функции почек.

Таблица 3

Площадь поверхности тела, м²	100% рекомендованной начальной дозы (75 мг/м²)		50% рекомендованной начальной дозы (37,5 мг/м²)		33% рекомендованной начальной дозы (25 мг/м²)	
	Суточная доза, мг	Объем раствора, мл	Суточная доза, мг	Объем раствора, мл	Суточная доза, мг	Объем раствора, мл
1,4	105	4,2 **	52,5	2,1	35	1,4*
1	112,5	4,5**	56,25	2,25*	37,5	1,5*
1,6	120	4,8**	60	2,4*	40	1,6*
1,7	127,5	5,1**	63,75	2,55*	42,5	1,7*
1,8	135	5,4**	67,5	2,7*	45	1,8*
1,9	142,5	5,7**	71,25	2,85*	47,5	1,9*

* 1 флакон, содержащий 100 мг азацитина.

** 2 флакона, содержащих 100 мг азацитина.

становления этих параметров до норм, мальных или исходных значений, а доза препарата в следующем цикле должна быть уменьшена на 50%.

Применение у пациентов с нарушениями функций печени

Специальных исследований у больных с нарушениями функций печени не проводилось. Больные с тяжелой печеночной недостаточностью должны тщательно мониторироваться для своевременного выявления нежелательных явлений. Данной категории больных не требуется изменять начальную дозу препарата. Последующая модификация дозы будет зависеть от результатов исследования крови.

Пожилые пациенты. Пожилым больным не требуется специального режима дозирования.

Поскольку у пожилых больных вероятность нарушения функции почек выше, во время лечения рекомендуется мониторировать функцию почек.

Дети и подростки. Вайдазу не рекомендуется назначать детям младше 18 лет ввиду недостаточного клинического опыта.

Рекомендации по приготовлению раствора и проведению инъекций

Содержимое флакона с препаратом растворяется в 4 мл воды для инъекций до концентрации 25 мг/1 мл. После добавления во флакон воды для инъекций его необходимо энергично потрясти до получения однородной суспензии белого цвета. При необходимой дозе, превышающей 100 мг, используются 2 флакона с препаратом.

Непосредственно перед введением необходимо повторно перевести содержимое шприца в состояние суспензии. Для этого следует энергично покатавать шприц между ладонями до получения однородной суспензии белого цвета. Температура суспензии во время инъекции должна составлять 20–25 °C. Не следует использо-

вать препарат, если он содержит крупные частицы.

Для проведения п/к инъекции рекомендуется использовать иглу 25-го калибра, при этом игла вводится под кожу плеча, бедра или живота под углом 45–90°. В одну область вводится не более 4 мл растворенного препарата, т.е. дозы более 4 мл следует вводить в 2 разные области.

Суспензию Вайдаза следует готовить непосредственно перед использованием. Готовую суспензию хранить при температуре 25 °C не более 45 мин или при температуре от 2–8 °C не более 8 ч. Перед введением необходимо дать шприцу достичь температуры 20–25 °C (но не более чем в течение 30 мин). Если данные временные ограничения превышены, приготовленная суспензия должна быть утилизирована соответствующим образом, и должна быть приготовлена новая суспензия.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении азациитидином являлись гематологические реакции (71,4%), включая тромбоцитопению, нейтропению и лейкопению (обычно 3–4-й степени тяжести); желудочно-кишечные осложнения (60,6%) включая тошноту и рвоту (обычно 1–2-й степени тяжести) или локальные реакции в месте введения (77,1%; степень тяжести — 1–2).

К наиболее частым (>2%) серьезным нежелательным реакциям также относятся фебрильная нейтропения (8%) и анемия (2,3%). Среди других серьезных нежелательных реакций отмечались сепсис на фоне нейтропении, пневмония, тромбоцитопения и кровотечения (например внутричерепные).

Частота побочных реакций, приведенная ниже, определялась соответственно следующей градацией: очень часто: ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко

($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (оценить по имеющимся данным невозможно).

Со стороны системы кроветворения: очень часто — нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения, тромбозы, анемия; часто — панцитопения.

Со стороны органов пищеварения: очень часто — диарея, запор, тошнота, рвота, боль в животе, анорексия; часто — желудочно-кишечное кровотечение, геморроидальное кровотечение, стоматит, кровоточивость десен, диспепсия.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — печеночная недостаточность*, прогрессирующая печеночная кома.

Со стороны ЦНС: очень часто — головное головокружение, головная боль; часто — внутричерепное кровотечение, сонливость.

Со стороны ССС: часто — повышение или снижение АД, гематомы.

Со стороны органов дыхания: очень часто — одышка; часто — одышка при физической нагрузке, боль в гортани и глотке; редко — интерстициальные заболевания легких.

Со стороны мочевыделительной системы: часто — гематурия, почечная недостаточность*, повышение концентрации креатинина; нечасто — почечно-канальцевый ацидоз.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто — петехии, зуд, сыпь, экхимозы; часто — пурпура, алопеция, эритема, пятнистая сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто — артралгия; часто — боли в костях, миалгия.

Со стороны органа зрения: часто — внутриглазные кровотечения, кровоизлияния в конъюнктиву.

Инфекции: очень часто — пневмония, назофарингит; часто — сепсис на фоне нейтропении, инфекции верхних дыхательных путей и мочевыво-

дящих путей, воспаление подкожной клетчатки, синусит, фарингит, ринит, простой герпес.

Со стороны иммунной системы: нечасто — реакции гиперчувствительно, сти.

Метаболические расстройства и нарушения питания: очень часто — аноксия; часто — гипокалиемия; редко — синдром лизиса опухоли.

Нарушения психики: часто — спутанность сознания, тревожность, бессонница.

Местные реакции: очень часто — боль, покраснение, неспецифические реакции в месте инъекции; часто — кровоточивость, кровоизлияния, гематома, уплотнение, воспаление, сыпь, зуд, изменение цвета кожных покровов, образование узелков и болезненность в месте введения; редко — некроз тканей в месте введения.

Прочие: очень часто — слабость, лихорадка, боли в области грудной клетки; часто — уменьшение массы тела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не проводилось целенаправленных клинических исследований взаимодействия азицитидина с другими лекарственными препаратами. Данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что участие изоферментов системы цитохрома P450, UDP-глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы и глутатион-трансферазы в метаболизме азицитидина маловероятно. В связи с этим, взаимодействие *in vivo* с данными ферментами, участвующими в метаболизме, не представляется клинически значимым.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* сообщалось об одном случае передозировки азицитидина в ходе клинического исследования. У больного отмечалась диарея, тошнота и рвота после однократного в/в введения препарата в дозе 290 мг/м², которая превышает рекомендованную начальную дозу почти в 4 раза.

Лечение: при передозировке рекомен­дуется мониторировать уровень соот­ветствующих клеток крови и назна­чать, при необходимости, поддерж­ки, вающее лечение.

Не существует специфического ан­тидота при передозировке азацити­дина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение препаратом Вайдаза должно прово­диться под наблюдением врача, име­ющего опыт применения противоопу­холевых препаратов.

Лабораторные тесты

До начала терапии и перед началом каждого цикла должны быть полу­чены результаты исследования функ­циональной активности печени, кон­центрации креатинина и бикарбонатов сыворотки крови, а также данные развернутого анализа крови. Регу­лярные анализы крови показаны для мониторингирования эффективности и безопасности лечения.

Сердечно-сосудистые и легочные за­болевания

Безопасность и эффективность Вай­дазы у пациентов, страдающих тяжелой застойной сердечной недостаточ­ностью, другими выраженными сер­дечно-сосудистыми или легочными заболеваниями не установлена.

Гематологическая токсичность

Наиболее частыми побочными эф­фектами при лечении азацитидином являлись гематологические реакции, включая тромбоцитопению, нейтро­пению и лейкопению (обычно 3–4-й степени тяжести). Наибольший риск развития этих реакций отмечается во время первых двух циклов терапии, после чего они с меньшей частотой возникают у пациентов с восстано­вившимися гематологическими по­казателями. Большинство гематоло­гических реакций разрешается при отсрочке очередного цикла лечения, профилактическом назначении анти­биотиков и/или колониестимулиру­ющего фактора при нейтропении и

гемотрансфузий при анемии или тромбоцитопении.

Развернутый анализ крови должен проводиться для контроля эффек­тивности лечения и возможных по­бочных реакций как минимум перед каждым циклом лечения. После про­ведения первого лечебного цикла до­зировка для последующего лечения рассчитывается на основе исходных показателей и их динамики в процес­се лечения. Медицинский персонал и пациент должны получить указания о необходимости контроля температу­ры тела (лихорадки) и симптомов, позволяющих диагностировать кро­вотечение.

Инфекции

Миелосупрессия может привести к нейтропении и увеличению риска ин­фекции. У пациентов на фоне лече­ния азацитидином отмечались серь­езные побочные реакции, такие как сепсис на фоне нейтропении (0,8%) и пневмония (2,5%). В случае инфек­ционных осложнений возможно на­значение этиотропного лечения и ко­лониестимулирующего фактора при нейтропении.

Кровотечение

У пациентов, получающих лечение азацитидином, могут развиваться кровотечения, в т.ч. относящиеся к категории серьезных побочных реак­ций, такие как желудочно-кишечные (0,8%) и внутричерепные кровоте­чения (0,5%). Необходимо осущест­влять контроль симптомов, позволяю­щих диагностировать кровотечения, в особенности у пациентов с исход­ной тромбоцитопенией или тромбо­цитопенией, возникшей на фоне ле­чения.

Гиперчувствительность

У пациентов, получавших лечение азацитидином, отмечались реакции гиперчувствительности, относящие­ся к категории серьезных (0,25%). В случае развития анафилактических реакций лечение азацитидином дол­жно быть немедленно остановлено и

назначено симптоматическое лечение.

Побочные реакции со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

Большинство побочных реакций со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки отмечалось в месте инъекции. Большинство подобных реакций возникало во время двух первых циклов лечения, при этом отмечалась тенденция к их уменьшению при продолжении лечения. Такие местные побочные реакции, как сыпь, воспаление, зуд в месте инъекции, эритема, могут потребовать назначения антигистаминных препаратов, кортикостероидов и НПВС.

Нарушение функций печени

На фоне лечения азацитидином у пациентов с распространенными метастатическими поражениями печени, особенно при уровне альбумина в сыворотке крови менее 30 г/л, отмечены случаи развития печеночной комы с летальным исходом.

Нарушение функций почек

У пациентов, получавших лечение азацитидином, в редких случаях отмечались нарушения функции почек, включавшие различные состояния от повышения концентрации креатинина, до почечного канальцевого ацидоза до развития почечной недостаточности, в том числе с летальным исходом.

При необъяснимом снижении концентрации бикарбонатов в сыворотке, необъяснимом повышении концентрации креатинина сыворотки крови или концентрации мочевины в крови очередной цикл терапии должен быть отложен до восстановления этих параметров до нормальных или исходных значений, а доза препарата в следующем цикле должна быть уменьшена.

Так как азацитидин и его метаболиты выводятся преимущественно почками, больные с почечной недостаточностью должны тщательно монито-

роваться для контроля нежелательных явлений.

Нарушения со стороны ЖКТ

На фоне лечения азацитидином чаще всего отмечались запор, диарея, тошнота и рвота. Эти побочные реакции купировались с помощью симптоматических средств: противорвотных — при тошноте и рвоте, антацидных — при диарее, слабительных — при запоре.

Контрацепция

Мужчины и женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 3 мес после его окончания. Мужчины должны рекомендовать рассмотреть возможность консервации образцов собственной спермы перед началом лечения.

Вайдаза — это цитотоксическое ЛС, с которым, как и с другими токсическими веществами, следует обращаться с осторожностью. Любой неиспользованный или расходный материал должен быть утилизирован согласно местным требованиям.

При контакте восстановленного раствора азацитидина с кожей, немедленно тщательно промыть ее с мылом и водой. При контакте со слизистой оболочкой, тщательно промыть ее водой.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Исследования по изучению влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не проводились. Учитывая возможность развития слабости на фоне лечения препаратом Вайдаза, нужно проявлять особую осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления суспензии для п/к

введения, 100 мг. 200 мг лиофилизата во флаконе из бесцветного стекла тип I (USP) вместимостью 30 мл, укупоренном резиновой пробкой, уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой. 1 флакон в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

ВЕРОШПИРОН (VEROSPIRON)

Спиринолактон* 337

Gedeon Richter (Венгрия)



СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

спиринолактон 25 мг

вспомогательные вещества:

кремния диоксид коллоидный — 1,2 мг; магния стеарат — 2 мг; тальк — 5,8 мг; крахмал кукурузный — 70 мг; лактозы моногидрат — 146 мг

Капсулы 1 капс.

активное вещество:

спиринолактон 50 мг
100 мг

вспомогательные вещества: на, трия лаурилсульфат — 2,5/5 мг; магния стеарат — 2,5/5 мг; крах, мал кукурузный — 42,5/85 мг; лактозы моногидрат — 127,5/255 мг

крышечка капсулы: краситель хи, нолиновый желтый (E104) — 0,48/-%; краситель «Солнечный закат» желтый (E110) — -/0,04%; титана диоксид (E171) — 2/2%; желатин — до 100%

корпус капсулы: краситель «Сол, нечный закат» желтый (E110) — -/0,04%; титана диоксид (E171) — 2/2%; краситель хино, линовый желтый (E104) — -/0,5%; желатин — до 100%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки: белые или почти белые, плоские, круглые, с фаской, характерным запахом и маркировкой «VEROSPIRON» на одной стороне.

Капсула 50 мг: твердая желатиновая, размер №3; крышечка — непрозрачная, желтого цвета; корпус — непрозрачный, белого цвета.

Капсула 100 мг: твердая желатиновая, размер №0; крышечка — непрозрачная, оранжевого цвета; корпус — не, прозрачный, желтого цвета.

Содержимое капсул — мелкозернистая гранулированная порошкообразная смесь белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Спиринолактон является калийсберегающим диуретиком, специфическим антагонистом альдостерона (минералокортикостероидный гормон коры надпочечников) пролонгированного действия. В дистальных отделах нефрона спинолактон препятствует задержке альдостероном натрия и воды и подавляет калийвыводящий эффект альдостерона, снижает синтез пермеаз в альдостеронзависимом участке собирательных трубочек и дистальных канальцев. Связываясь с рецепторами альдостерона, увеличивает экскрецию

ионов натрия, хлора и воды с мочой, уменьшает выведение ионов калия и мочевины, снижает кислотность мочи. Усиление диуреза обусловлено наливом мочевого пузыря, а также эффектом, который непостоянен; диуретический эффект проявляется на 2–5-й день лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание и распределение*

При приеме внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Связывается с белками плазмы крови примерно на 98% (канренон — 90%). $T_{\max}$ канренона в плазме крови — 2–4 ч. После ежедневного приема 100 мг спиронолактона в течение 15 дней $C_{\max}$ достигает 80 нг/мл, $T_{\max}$ после очередного утреннего приема — 2–6 ч. V_d — 0,05 л/кг.

Метаболизм

Спиронолактон превращается в активные метаболиты: метаболит, содержащий серу (80%) и частично — в канренон (20%). Спиронолактон плохо проникает в органы и ткани, при этом он и его метаболиты проникают через плацентарный барьер, а канренон — в грудное молоко.

Выведение

Выводится почками: 50% — в виде метаболитов, 10% — в неизменном виде и частично через кишечник. $T_{1/2}$ спиронолактона — 13–24 ч, активных метаболитов — до 15 ч. Выведение канренона (главным образом почками) двухфазное, $T_{1/2}$ в первой фазе — 2–3 ч, во второй — 12–96 ч.

При циррозе печени и сердечной недостаточности: продолжительность $T_{1/2}$ увеличивается без признаков кумуляции, вероятность которой выше при хронической почечной недостаточности и гиперкалиемии.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная гипертензия (в сочетании с комбинированной терапией);
- сердечный синдром при хронической сердечной недостаточности (может применяться в виде монотерапии и

в комбинации со стандартной терапией);

- состояния, при которых может обостряться вторичный гипертонизм, включая цирроз печени, сопровождающийся асцитом и/или отеками, нефротический синдром, а также другие состояния, сопровождающиеся отеками;
- гипокалиемия/гипомагниемия (в качестве вспомогательного средства для ее профилактики во время лечения диуретиками и при невозможности применения других способов коррекции уровня калия);
- первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна) — для короткого предоперационного курса лечения;
- установление диагноза первичного гиперальдостеронизма.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- болезнь Аддисона;
- гиперкалиемия;
- гипонатриемия;
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина <10 мл/мин), анурия;
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст до 3 лет;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: гиперкальциемия; метаболический ацидоз; АВ блокада (гиперкалиемия способствует ее усилению); сахарный диабет (при подтвержденной или предполагаемой хронической почечной недостаточности); диабетическая нефропатия; хирургические вмешательства (при проведении анестезии); прием ЛС, вызывающих гинекомастию; местная и общая анестезия; пожилой возраст; нарушение менструального цикла, увеличение молочных желез;

печеночная недостаточность; цирроз печени.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказан при беременности и в период лактации. Следует прекратить грудное вскармливание в случае невозможности отмены спиро, нолактона.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

При эссенциальной гипертензии: суточная доза для взрослых — обычно 50–100 мг однократно и может быть увеличена до 200 мг, при этом дозу следует увеличивать постепенно, 1 раз в 2 нед.

Чтобы добиться адекватного ответа на терапию, препарат необходимо принимать не менее 2 нед. При необходимости проводят коррективную дозу.

При идиопатическом гиперальдостеронизме: 100–400 мг/сут.

При выраженном гиперальдостеронизме и гипокалиемии: 300 мг/сут (максимально 400 мг) за 2–3 приема, при улучшении состояния дозу постепенно снижают до 25 мг/сут (для таблеток).

Гипокалиемия/гипомагниемия: при гипокалиемии и/или гипомагниемии, вызванных терапией диуретиками, — 25–100 мг/сут, однократно или в несколько приемов. Максимальная суточная доза — 400 мг, если пероральные препараты калия или другие методы восполнения его дефицита неэффективны.

Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма

В качестве диагностического средства при коротком диагностическом тесте: по 400 мг/сут, распределив на несколько приемов в день, в течение 4 дней. При увеличении концентрации калия в крови во время приема препарата и снижении — после его отмены можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.

В качестве диагностического средства при длительном диагностическом тесте: в той же дозе в течение 3–4 нед. При достижении коррекции гипокалиемии и артериальной гипертензии можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.

Короткий курс предоперационной терапии первичного гиперальдостеронизма: после того как диагноз гиперальдостеронизм установлен с помощью более точных диагностических методов, Верошпирон следует принимать по 100–400 мг/сут, разделить на 1–4 приема в сутки в течение всего периода подготовки к хирургической операции. Если операция не показана, то Верошпирон применяется для проведения длительной поддерживающей терапии, при этом используется наименьшая эффективная доза, которая подбирается индивидуально для каждого пациента.

Отеки на фоне нефротического синдрома: суточная доза для взрослых — обычно 100–200 мг/сут. Не выявлено влияния спиронолактона на основной патологический процесс, и поэтому применение данного препарата рекомендуется только в тех случаях, когда другие виды терапии оказываются неэффективными.

При отеком синдрома феохромоцитомы: по 100–200 мг/сут в 2–3 приема ежедневно, в течение 5 дней, в комбинации с петлевым или тиазидным диуретиком. В зависимости от эффекта, суточную дозу уменьшают до 25 мг. Поддерживающая доза подбирается индивидуально. Максимальная доза — 200 мг/сут.

Отеки на фоне цирроза печени: если в моче соотношение ионов натрия и калия (Na^+/K^+) превышает 1, то суточная доза для взрослых — 100 мг. Если соотношение меньше 1, то суточная доза для взрослых — обычно 200–400 мг. Поддерживающая доза подбирается индивидуально.

Отеки у детей: начальная доза у детей старше 3 лет составляет 1–3,3 мг/кг или 30–90 мг/м²/сут в 1–4 приема. Через 5 дней дозу корректируют и при необходимости увеличивают в 3 раза по сравнению с первоначальной.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея, изъязвления и кровотечения из ЖКТ, гастрит, кишечная колика, боль в животе, запор.

Со стороны печени: нарушение функции печени.

Со стороны ЦНС: атаксия, заторможенность, головокружение, головная боль, сонливость, летаргия, спутанность сознания, мышечный спазм.

Со стороны кроветворной системы: агранулоцитоз, тромбоцитопения, мегалобластоз.

Лабораторные показатели: гиперурикемия, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины, нарушение водно-солевого баланса (гиперкалиемия, гипонатриемия) и кислотно-основного равновесия (метаболический гиперхлоремический ацидоз или алкалоз).

Со стороны эндокринной системы: огрубение голоса; у мужчин — гинекомастия (вероятность развития за висит от дозы, длительности лечения и обычно носит обратимый характер), снижение потенции и эрекции; у женщин — нарушения менструально го цикла, дисменорея, аменорея, метроррагия в климактерическом периоде, гирсутизм, боли в области молочных желез, карцинома молочной железы (наличие связи с приемом препарата не установлено).

При применении препарата Верошпирон может развиваться гинекомастия. Вероятность возникновения гинекомастии зависит как от дозы препарата, так и от длительности терапии. При этом обычно гинекомастия носит обратимый характер и после отмены препарата исчезает, и лишь в

редких случаях грудная железа остается несколько увеличенной.

Аллергические реакции: крапивница; редко — макулопапулезная и эрите, матозная сыпь, лекарственная лихорадка, зуд, эозинофилия, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны кожных покровов: алоpecia, гипертрихоз.

Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: судороги икроножных мышц.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Снижает эффект антикоагулянтов (гепарин, производные кумарина, индандион) и токсичность сердечных гликозидов (т.к. нормализация уровня калия в крови препятствует развитию токсичности).

Снижает чувствительность сосудов к норэпинефрину (требует соблюдения осторожности при проведении анестезии), увеличивает T_{1/2} дигоксина — возможна интоксикация дигоксином.

Усиливает токсическое действие лития (из-за снижения его клиренса).

Возможно усиливает действие недеполяризующих миорелаксантов (наприме р тубокурарин).

Ускоряет метаболизм и выведение карбеноксолона.

ГКС и диуретики (производные бензотиазина, фуросемид, этакриновая кислота) усиливают и ускоряют диуретический и натрийуретический эффекты.

Усиливает действие диуретических и гипотензивных ЛС.

НПВС снижают диуретический и натрийуретический эффект, увеличивает риск развития гиперкалиемии, но салицилаты и индометацин снижают диуретический эффект.

Алкоголь (этанол), барбитураты, наркотические вещества усиливают ортостатическую гипотензию.

Возрастает риск развития гиперкалиемии при приеме с препаратами калия, калиевыми добавками и калий, сберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ (ацидоз), антагонистами рецепторов ангиотензина II, циклоsporином.

Хлорид аммония, холестирамин способствуют развитию гиперкалиемии, почечного метаболического ацидоза.

Флудрокортизон вызывает парадокс, сильное усиление канальцевой секреции калия.

Снижает эффект митотана.

Усиливает действие трипторелина, бусерелина, гонадорелина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, головокружение, диарея, кожная сыпь, гиперкалиемиия (парестезии, мышечная слабость, аритмия), гипонатриемия (сухость слизистой оболочки полости рта, жажда, сонливость), гиперкальциемия, дегидратация, увеличение концентрации мочевины.

Лечение: промывание желудка, симптоматическое лечение дегидратации и артериальной гипотензии. При гиперкалиемии необходимо нормализовать водно-электролитный баланс с помощью калийвыводящих диуретиков, быстрого парентерального введения раствора декстрозы (5–20% растворы) с инсулином из расчета 0,25–0,5 ЕД на 1 г декстрозы; при необходимости можно ввести повторно. В тяжелых случаях проводят гемодиализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Возможно временное повышение содержания азота мочевины в сыворотке крови, особенно при сниженной функции почек и гиперкалиемии. Возможен обратимый гиперхлоремический метаболический ацидоз.

При болезнях почек и печени, а также в пожилом возрасте необходим регу-

лярный контроль электролитов, сы, воротки крови и функции почек.

Препарат затрудняет определение дигоксина, кортизола и адреналина в крови. Несмотря на отсутствие прямого воздействия на углеводный обмен, наличие сахарного диабета, особенно с диабетической нефропатией, требует особой осторожности (из-за возможности развития гиперкалиемии).

При лечении НПВС следует контролировать функцию почек и уровень электролитов крови. Следует избегать употребления пищи, богатой калием.

Во время лечения употребление алкоголя противопоказано.

Влияние препарата на способность управлять транспортным средством и механизмами, работа с которыми связана с большим риском травматизма. В начальном периоде лечения запрещается управлять транспортными средствами и заниматься видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. Длительность ограничений устанавливается в индивидуальном порядке.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 25 мг.* В блистере из алюминия/ПВХ по 20 шт. 1 блистер в картонной упаковке.

Капсулы, 50 мг и 100 мг. В блистере из алюминия/ПВХ по 10 шт. 3 блистера в картонной упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

ВОБЭНЗИМ (WOBENZYM®)

Mucos Pharma GmbH & Co, KG
(Германия)

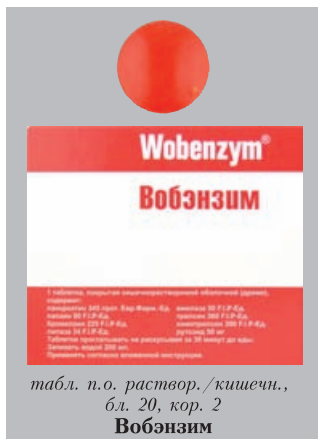
СОСТАВ

★Таблетки, покрытые
кишечнорастворимой

оболочкой 1 табл.
активные вещества:

панкреатин 345 прот.
ЕД ЕФ

В



папаин	90 ЕД (FIP)
рутозида тригидрат	50 мг
бромелаин	225 ЕД (FIP)
трипсин	360 ЕД (FIP)
липаза	34 ЕД (FIP)
амилаза	50 ЕД (FIP)
химотрипсин	300 ЕД (FIP)

вспомогательные вещества: лак, тозы моногидрат; крахмал куку, рузный; магния стеарат; кислота стеариновая; вода очищенная; кремния диоксид высокодиспер, сный; сахароза; тальк; кальция карбонат; метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:1); смола; титана диоксид; бе, лый краситель; желто-оранже, вый краситель S (E110); пунцо, вый краситель 4 R (E124); пови, дон; макрогол 6000; триэтилцит, рат; ванилин; воск отбеленный; воск карнаубский

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки двояковыпук, лые круглой формы, покрытые ки, шечнорастворимой оболочкой крас, но-оранжевого цвета, с гладкой по, верхностью и характерным запахом; допускаются колебания в окраске оболочки от красно-оранжевого до красного цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. ВОБЭН, ЗИМ представляет собой комбина, цию высокоактивных протеолитиче, ских энзимов (протеаз) растительно, го и животного происхождения, про, являющих стабильную фармаколо, гическую активность. В комбинации энзимы оказывают плейотропное (множественное) действие, обладая разнообразными эффектами на раз, личные органы-мишени и биохими, ческие процессы. Протеазы препара, та реализуют свои системные эффек, ты через *иммуномодулирующее, ан, тиагрегантное, фибринолитическое, противоотечное, тромболитическое и вторично анальгезирующее дейст, вия*. Важной способностью иммоби, лизованных эндогенными антипроте, азами энзимов препарата является возможность перемещаться в сосуди, стом русле и присутствовать в раз, личных органах и тканях, что имеет важное терапевтическое значение при системных воспалительных про, цессах и поражениях. В препарате ре, ализована способность энзимов рас, тительного и животного происхожде, ния к кооперации и синергизму, за счет чего усиливается и взаимодо, полняется их действие.

Поступая в организм, таблетки пре, парата, покрытые защитной кишеч, норастворимой оболочкой, проходят транзиторно верхние отделы ЖКТ, не травмируя желудок и не участвуя в пищеварении. Защитная оболочка таблеток растворяется в тонком отде, ле кишечника, и энзимы препарата мигрируют через стенку кишечника (эндоцитоз, пиноцитоз).

Часть протеолитических энзимов препарата всасывается путем резорбции интактных молекул и образует комплексы с транспортными белками крови — антипротеазами (α -2-макроглобулин и α -1-антитрипсин). При соединении с антипротеазами протеолитические энзимы препа-рата изменяют конформационную структуру транспортных макромолекул антипротеаз, вследствие чего антипротеазы переходят в активную форму, способную регулировать в сосудистом русле уровень цитокинов, факторов роста и гормонов.

Образование комплекса протеаза-антипротеаза позволяет замедлить выведение экзогенных протеолитических энзимов препарата из организма и увеличить время их циркуляции в кровотоке. В комплексе не происходит необратимой инактивации экзогенных энзимов, они сохраняют свою активность и реакционную способность по отношению к специфическим субстратам, аффинным к протеазам.

Антипротеаза (α -2-макроглобулин) маскирует антигенные детерминанты макромолекул протеаз препарата, что обеспечивает перемещение энзимов по сосудистому руслу без возникновения аллергической реакции иммунной системы и их доставку в отдаленные участки к очагу воспаления, независимо от локализации патологического процесса в организме.

Под воздействием энзимов препарата активированная форма α -2-макроглобулина приобретает способность регулировать уровень провоспалительных цитокинов и факторов роста, осуществляя их сорбцию, транспортировку и клиренс. Таким образом энзимы препарата опосредованно, через активацию эндогенных антипротеаз, могут регулировать переход провоспалительного иммунного ответа в противовоспалительный. Про-

теолитические энзимы прерывают патологический каскад воспаления, оптимизируют ход воспаления и, предупреждая переход воспалительно-го процесса в хроническую стадию.

Активированные антипротеазы регулируют уровень трансформирующего фактора роста β (TGF- β) в циркуляторном русле за счет его сорбции и элиминации. TGF- β имеет аутокринную природу регуляции, что затрудняет его контроль, и отвечает за замещение поврежденных участков органов соединительной тканью. Энзимы препарата опосредованно через антипротеазы снижают уровень TGF- β , т.е. регулируя репаративные процессы, физиологический рост соединительной ткани и формирование рубца, предупреждая при этом образование келоидного рубца и развитие спеченной болезни.

Часть протеолитических энзимов препарата, оставшаяся в кишечнике, вступает в реакции пищеварения, улучшает расщепление белков, жиров, углеводов и других субстратов, а также способствует восстановлению экологии кишечника и микробного равновесия между аутохтонной (родственной) и условно-патогенной микрофлорой.

Энзимы препарата оказывают положительное воздействие на ход воспалительного процесса, ограничивают патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, восстанавливая иммунологическую реактивность организма. Протеазы препарата ускоряют распад медиаторов воспаления, нормализуют активность системы комплемента, осуществляют стимуляцию и регуляцию уровня функциональной активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток и активизируют противоопухолевый иммунитет. Препарат снижает уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α);

ИНФ- γ) и способствует повышению продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), регулирует уровень Ig и антител, т.о. оказывая многосторонний иммуномодулирующий эффект, повышая активность фагоцитов и стимулируя интерфероногенез.

Под воздействием протеаз препарата происходит снижение количества циркулирующих иммунных комплексов (антиген-антитело) и мембранных депозитов иммунных комплексов с ускорением их элиминации (выведения) из тканей за счет шеллинга (расщепления) иммунных комплексов и снижения плотности адгезивных молекул.

Препарат уменьшает инфильтрацию интерстиция плазматическими белками, повышает элиминацию белкового детрита (клеточных отломков) и депозитов фибрина в зоне воспаления, ускоряет лизис токсических продуктов и некротизированных тканей, т.о. улучшая трофику тканей, способствуя уменьшению отека и улучшению проникновения ЛС в очаг воспаления.

Энзимы препарата оптимизируют физиологическое течение репаративных процессов, ускоряют рассасывание гематом и отеков, нормализуют проницаемость стенок сосудов, улучшают микроциркуляцию и трофические процессы в зоне повреждения, уменьшают онкотическое давление в тканях, т.о. ускоряя заживление и выздоровление.

Препарат снижает концентрацию тромбоксана и агрегацию (слипание) тромбоцитов, уменьшает экспрессию адгезивных молекул и адгезию к клеткам крови на эндотелии, повышает способность эритроцитов изменять свою форму (деформабельность), улучшая их пластичность для прохождения бифуркаций сосудов, что способствует эффективной доставке кислорода в ткани.

Препарат активирует противосвертывающую систему крови, способствует восстановлению числа дискоцитов, уменьшает число активированных форм тромбоцитов, снижает общее количество микроагрегатов тромбоцитов, нормализует вязкость крови, т.о. улучшая реологические свойства крови и микроциркуляцию в тканях. Протеолитические энзимы препарата повышают фибринолитическую активность плазмы крови, активизируют функцию эндотелия, улучшают лимфоток, снабжение тканей кислородом и улучшают обмен веществ в организме.

Препарат снижает риск развития нежелательных эффектов, связанных с приемом гормональных препаратов (гиперкоагуляция, активация тромбоцитов, тромбообразование, сгущение крови).

Препарат оказывает выраженный антиоксидантный эффект, уменьшает перекисное окисление липидов, нормализует липидный обмен. Протеолитические энзимы препарата снижают уровень эндогенного холестерина, повышают содержание ЛПВП, снижают уровень ЛПНП, т.о. проявляя антиатерогенное действие. Препарат улучшает обмен полиненасыщенных жирных кислот, повышает антиоксидантную активность плазмы, снижает оксидативный стресс и способствует предупреждению развития системного воспаления.

Протеолитические энзимы препарата прерывают коммуникации и межклеточное взаимодействие между бактериями, затрудняют формирование мембран и матрикса биопленок, нарушают рост микробных колоний в биопленках (*in vitro*). Таким образом энзимы препарата создают благоприятные условия для проникновения антибиотиков в микробные сообщества (биопленки), повышая эффективность антибиотикотерапии. Протеазы препарата прерывают

- **стоматология** — инфекционно-воспалительные заболевания полости рта;
- **травматология** — травмы, хронические посттравматические процессы, воспаления мягких тканей, травмы в спортивной медицине;
- **урология** — цистит, цистопиелит, простатит, инфекции, передающиеся половым путем (в комплексе с антибиотиками);
- **хирургия** — профилактика послеоперационных осложнений (воспаления, тромбозы, отеки), посттравматических и лимфатических отеков;
- **эндокринология** — диабетическая ангиопатия, диабетическая ретинопатия, аутоиммунный тиреоидит.

Профилактика:

- срыв адаптации и акклиматизации, постстрессорные нарушения;
- нарушения микроциркуляции, сосудистые катастрофы;
- развитие вирусных инфекций и их осложнения;
- нежелательные эффекты заместительной гормональной терапии;
- дисбиотические нарушения при антибактериальной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость отдельных компонентов препарата;
- заболевания, связанные с повышенной вероятностью кровотечений (гемофилия, тромбоцитопения);
- проведение гемодиализа;
- детский возраст до 5 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Беременность и лактация не являются противопоказанием для применения препарата. Беременным женщинам препарат рекомендуется применять как составную часть комплексной терапии невынашивания со II триместра беременности.

Дозировку и длительность применения препарата беременным рекомендуется согласовывать с врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

Принимать не раскусывая, не менее чем за 30 мин до еды или через 2 ч после приема пищи, запивая водой (150 мл).

Взрослые. Традиционно препарат назначают в минимальной терапевтической дозировке по 3 табл. 3 раза в день курсом от 2 до 5 нед.

При средней активности заболевания ВОБЭНЗИМ назначают в дозе 5 табл. 3 раза в день, курсом от 2 до 4 нед. При улучшении состояния пациента доза препарата со 2-й нед может быть снижена до 3 табл. 3 раза в день. Для достижения долгосрочного эффекта рекомендуется проводить по вторные курсы препарата 1,5–2 мес с двухнедельным перерывом.

При высокой активности заболевания ВОБЭНЗИМ назначают в дозе 7 табл. 3 раза в день, курс — 3 нед. При улучшении состояния доза препарата может быть снижена со 2-й нед до 3 табл. 3 раза в день с продолжением курса до 1,5 мес. Длительность лечения определяется врачом.

При хронических длительно текущих заболеваниях ВОБЭНЗИМ может применяться по показаниям курсами от 3 до 6 мес с перерывами 2–4 нед.

При операциях. При проведении плановых операций препарат применяется для предупреждения развития осложнений (воспаление, келоид, рубец, спаечная болезнь). Препарат назначают до операции по 3 табл. 3 раза в день курсом 5 дней; за 3 дня до операции отменяют прием препарата.

С антибиотиками. Для повышения эффективности антибиотиков и уменьшения выраженности побочных эффектов, а также профилактики дисбиоза препарат назначают на весь курс антибиотикотерапии в дозе по 5 табл. 3 раза в день. После завершения курса антибиотиков для восстановления микрофлоры кишечника ВОБЭНЗИМ рекомендуется принимать

по 3 табл. 3 раза в день в течение 7–14 дней.

При химиотерапии. Для предупреждения инфекционных осложнений, улучшения переносимости и повышения качества жизни препарат назначают в качестве терапии «прикрытия» во время проведения химио- и лучевой терапии по 5 табл. 3 раза в день до завершения курса химио- и лучевой терапии. После окончания курса химиотерапии препарат назначают для восстановления иммунитета по 3 табл. 3 раза в день; курс — 3 нед.

Для профилактики. При использовании препарата ВОБЭНЗИМ с профилактической целью, для повышения порога адаптации, устойчивости к болезням и снижения риска заболеваний и сосудистых катастроф, препарат рекомендуется применять по 2–3 табл. 3 раза в день. Курс — от 3 нед до 1,5 мес с повторением 2–3 раза в год.

Дети. В раннем возрасте дети испытывают затруднения при проглатывании таблеток, поэтому ВОБЭНЗИМ рекомендуется назначать детям с 5-летнего возраста. Препарат назначают из расчета 1 табл. на 6 кг веса ребенка 2 раза в день. Принимают препарат не раскусывая, за 30 мин до еды, или через 2 ч после приема пищи, запивая водой. Длительность курса лечения может быть от 2 до 5 нед, в зависимости от диагноза и состояния ребенка, и определяется врачом.

Доза препарата должна рассчитываться индивидуально для каждого ребенка до 12 лет. С 12 лет препарат назначают по схеме для взрослых: по 3 табл. 3 раза в день; курс — от 2 до 5 нед., длительность лечения определяется врачом и зависит от тяжести заболевания.

При инфекционных заболеваниях у детей препарат рекомендуется применять совместно с антибиотиками с целью повышения их эффективности

в течение всего курса антибиотикотерапии в дозировке согласно возрасту и весу ребенка.

Для восстановления экологии кишечника и повышения иммунитета после завершения антибактериальной и этиотропной противoinфекционной терапии препарат назначают по 1 табл. 2 раза в день, с 12 лет препарат назначают по 2 табл. 2 раза в день; рекомендуемый курс от 1 до 3 нед, длительность применения препарата определяется врачом.

При рецидивирующих воспалительных заболеваниях у часто и длительно болеющих детей препарат рекомендуется принимать по 2 табл. 2 раза в день курсом 3–6 нед или в дозировке согласно возрасту и весу ребенка.

Для достижения стойкой ремиссии и улучшения состояния у часто и длительно болеющих детей рекомендуется проводить несколько повторных курсов препарата в год по 3–6 нед с перерывом 1–2 нед. Дозировка и длительность применения препарата у часто болеющих детей зависит от тяжести заболевания и определяется врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Препарат хорошо переносится при условии соблюдения режима приема: таблетки следует принимать не раскусывая, за 30 мин до еды или через 2 ч после приема пищи, запивая водой.

В отдельных случаях отмечались: тошнота, рвота, диарея, тяжесть в области желудка, незначительные изменения консистенции и запаха кала, кожные высыпания в виде крапивницы, аллергия на отдельные компоненты препарата, которые проходят при снижении дозы или отмене препарата.

Синдрома отмены и привыкания не отмечено даже при длительном лечении высокими дозами препарата.

При появлении других побочных реакций, не отмеченных в инструкции, ре-

комендуется отменить прием препарата, обратиться к врачу и отправить информацию о побочной реакции в Представительство производителя в России (адрес указан в конце инструкции).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном приеме препарата с другими лекарствами случаи несовместимости не описаны.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки препарата неизвестны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует иметь в виду, что в начале приема препарата симптомы заболевания могут обостряться; в таких случаях лечение прерывать не следует, а рекомендует, временно снижая дозу препарата.

При инфекционных заболеваниях препарат не заменяет антибиотики, а повышает их эффективность, увеличивая концентрацию антибиотиков в тканях, микробных колониях и очаге воспаления.

Влияет на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Препарат не является допингом и не оказывает негативное влияние на вождение автомобиля и выполнение работ, требующих высокой скорости психических и физических реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой: в блистерах по 20 шт.; во флако, нах из ПЭВП по 800 шт.; в коробке картонной 2 или 10 блистеров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Гадобутрол* (Gadobutrol*)

Синонимы

Гадовист®: р-р для в/в введ. (Bayer Pharmaceuticals AG)..... 116

ГАДОВИСТ® (GADOVIST®)

Гадобутрол*..... 116

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)



р-р для в/в введ. 1 ммоль/мл, шпр. бесцв. стекл. 7,5 мл, бл. (ПВХ/бум. ламин.) 1, пач. картон. 5
Гадовист®

СОСТАВ

Раствор для внутривенного введения 1 мл
активное вещество:
гадобутрол 604,72 мг (1 ммоль)

вспомогательные вещества: кал, кобутрол натрия — 0,513 мг; тро, метамол — 1,211 мг; хлористов, дородная кислота 0,1 М — до pH 7,2±1,2; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. Прозрачный раствор, свободный от посторонних включений.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Парамагнит, ное контрастное средство для повышения диагностической эффективности, сти МРТ.

Гадобутрол очень хорошо растворим в воде, имеет чрезвычайно высокую гидрофильность (коэффициент распределения между н-бутанолом и бу, фером с pH 7,6 равен приблизительно

0,006). Макроциклический лиганд с парамагнитным ионом гадолиния образует прочный комплекс, характеризующийся высокой стабильностью как *in vivo*, так и *in vitro*.

В таблице 1 указаны физико-химические свойства раствора Гадовиста® (1,0 ммоль/мл).

Таблица 1

Осмолярность при 37 °С, мОсм/л раствора	1117
Осмоляльность при 37 °С, мОсм/кг воды	1603
Вязкость при 37 °С, мПа · с	4,96

ФАРМАКОДИНАМИКА. Гадовист® — это парамагнитное контрастное средство для магнитно-резонансной визуализации (МРВ). Повышение контрастности обусловлено его активным компонентом гадобутролом, который представляет собой нейтральный (неионный) комплекс гадолиния (III) с макроциклическим лигандом — дигидроксигидроксиметил-пропил-тетраазациклодекан-триуксунной кислотой (бутролом).

При использовании T_2 -взвешенных импульсных последовательностей индукция локальной неомогенности магнитного поля под влиянием сильного магнитного момента гадолиния при его высокой концентрации (большом введении) приводит к изменению сигнала от тканей (контрасти, рующему эффекту).

Гадобутрол даже в невысоких концентрациях вызывает значительное укорочение времени релаксации. Количественно способность изменять времена релаксации T_1 и T_2 , определяемая по влиянию на время спин-решеточной и спин-спиновой релаксации протонов в плазме при pH 7 и 40 °С, составляет примерно 5,6 и 6,5 л/ммоль·с соответственно. Способность влиять на времена релаксации лишь в небольшой степени зави-

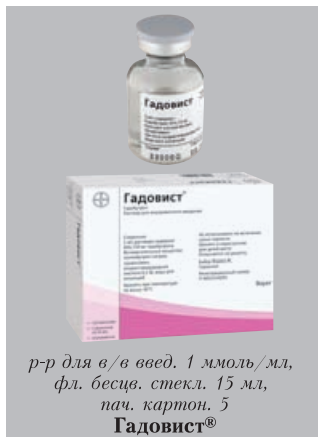
сит от напряженности магнитного поля.

Введение Гадовиста® позволяет получить более точную диагностическую информацию по сравнению с данными обычной МРВ в областях с нарушенной проницаемостью ГЭБ, например в случаях первичных или вторичных опухолей, воспалительных и демиелинизирующих заболеваний.

Гадовист® не активирует систему комплемента, и поэтому вероятность индукции этим веществом анафилактических реакций крайне низка.

Не обнаружено связывания гадобутрола какими-либо белками или ингибирования им активности ферментов. Результаты клинических испытаний свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния Гадовиста® на общее самочувствие, а также на функции печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Поведение гадобутрола в организме сходно с поведением других высокогидрофильных биологически инертных веществ, выделяемых почками (например маннитол или инулин).



р-р для в/в введ. 1 ммоль/мл,
фл. бесцв. стекл. 15 мл,
пач. картон. 5
Гадовист®

Введенный в/в гадобутрол быстро распределяется во внеклеточном пространстве и в неизменной форме выводится почками путем клубочковой фильтрации. Экстраренальная элиминация настолько незначительна, что может не учитываться.

Показатели фармакокинетики у человека пропорциональны вводимой дозе гадобутрола. Если доза гадобутрола не превышает 0,4 ммоль/кг, после начальной фазы распределения наступает фаза элиминации, и его концентрация в плазме уменьшается с $T_{1/2}$ 1,81 ч (1,33–2,13) ч, что соответствует скорости выведения почками. При дозе гадобутрола 0,1 ммоль/кг через 2 мин после инъекции его уровень в плазме составлял 0,59 ммоль/л, а через 60 мин после инъекции — 0,3 ммоль/л. В течение 2 ч с мочой выводится более 50% введенной дозы, а в течение 12 ч — более 90%. Если введенная доза гадобутрола равна 0,1 ммоль/кг, то (100,3±2,6)% этой дозы выводится из организма за 72 ч. Почечный клиренс гадобутрола у здоровых лиц составляет от 1,1 до 1,7 мл/мин/кг; таким образом, он сравним с клиренсом инулина, что свидетельствует о преимущественном выведении гадобутрола путем клубочковой фильтрации. Менее 0,1% введенного вещества выводится из организма с калом. Никаких метаболитов в плазме и моче обнаружить не удалось.

$T_{1/2}$ гадобутрола у пациентов с нарушенной функцией почек увеличивается пропорционально степени снижения клубочковой фильтрации. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек гадобутрол полностью выводится с мочой в течение 72 ч. У пациентов с тяжелым нарушением почечной функции, по меньшей мере 80% введенной дозы выводится с мочой в течение 120 ч.

ПОКАЗАНИЯ. Данное ЛС предназначается исключительно для диагностических целей. Гадовист® показан взрослым, подросткам и детям в возрасте от 7 лет для повышения контрастности при проведении МРВ всего тела, включая:

- повышение контрастности при проведении МРВ области краниальной и спинальной МРВ;
- повышение контрастности при проведении МРВ области головы и шеи;
- повышение контрастности при проведении МРВ области грудной клетки;
- повышение контрастности при проведении МРВ молочных желез;
- повышение контрастности при проведении МРВ брюшной полости (в т. ч. поджелудочной железы, печени, селезенки);
- повышение контрастности при проведении МРВ области малого таза (в т. ч. простаты, мочевого пузыря и матки);
- повышение контрастности при проведении МРВ забрюшинного пространства (в т. ч. почек);
- повышение контрастности при проведении МРВ костно-мышечной системы и конечностей;
- повышение контрастности при проведении МРВ магнитно-резонансной ангиографии (МРА);
- повышение контрастности при проведении МРВ сердца (в т. ч. для оценки миокардиальной перфузии в условиях фармакологического стресса и диагностики жизнеспособности ткани «отсроченное контрастирование»).

К числу специальных показаний к спинальной МРВ относятся: проведение дифференциального диагноза между интра- и экстрамедуллярными опухолями, выявление границ солидных опухолей в спинномозговом канале и определение распро-

страненности интрамедуллярной опухоли.

Раствор Гадовиста® (1 ммоль/мл) обладает особыми преимуществами при наличии показаний к применению магнитно-резонансных средств в высоких дозах, например в случаях, когда выявление или исключение до, полнительных очагов поражения может повлиять на проводимое лечение или врачебную тактику, а также при выявлении мелких повреждений или для визуализации поражений, трудно контрастируемых обычными средствами. Раствор Гадовиста® (1 ммоль/мл) также можно применять для перфузионных исследований: при диагностике инсульта, распознавании очаговой ишемии головного мозга или оценки кровоснабжения опухоли.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Абсолютных противопоказаний нет (см. «Особые указания»).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует применять Гадовист® при следующих состояниях:

- гиперчувствительность к одному из ингредиентов препарата;
- тяжелые нарушения функции почек;
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания;
- низкий порог судорожной готовности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Беременность. В экспериментах на животных не было выявлено ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия диагностических доз Гадовиста®. При исследовании повторных доз гадобутрола только введение беременным животным токсических доз (превышающих диагностическую дозу в 8–17 раз) вызывало задержку развития эмбрионов и их летальность, но не приводило к тератогенности.

Однако данные клинических исследований применения гадобутрола при беременности отсутствуют. Поэтому Гадовист® не следует вводить беременным женщинам, если только это не диктуется очевидной необходимостью.

Лактация. До настоящего времени не изучена возможность попадания гадобутрола в молоко кормящей женщины.

Как показывают эксперименты на животных, Гадовист® в минимальных количествах (<0,01% введенной дозы) попадает в грудное молоко. После введения Гадовиста® кормление грудью следует прервать по меньшей мере на 24 ч.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Общая информация.

В/в, в виде болюса. Проведение МРТ с повышенной контрастностью можно начинать сразу (вскоре после инъекции в зависимости от применяемой импульсной последовательности и протокола исследования).

Оптимальное контрастное усиление наблюдается во время артериальной фазы при проведении МРА с контрастированием и в течение периода времени, измеряемого минутами, после введения препарата Гадовист® при проведении других исследований (время зависит от типа повреждения/ткани).

При проведении МРТ должны соблюдаться общие правила безопасности (см. «Особые указания»).

Для исследований с повышенной контрастностью наиболее пригодны при сканировании T₁-взвешенные импульсные последовательности.

Правила использования препарата

Перед введением следует внимательно осмотреть флакон, шприц или картридж. При значительном изменении цвета, обнаружении видимых частиц или нарушении целостности упаковок препарат нельзя применять.

Набирать препарат Гадовист® в шприц следует только непосредственно перед введением. Резиновую пробку флакона не следует прокалывать более 1 раза.

Препарат Гадовист® в шприце следует извлекать из упаковки и готовить для инъекции непосредственно перед введением. Крышку наконечника шприца следует удалять непосредственно перед введением.

Препарат Гадовист® в картриджах должен вводиться специалистом со, ответственности с инструкциями, прилагаемыми к оборудованию для использования картриджей. Введение препарата должно проводиться в стерильных условиях. Неиспользованную в ходе одного исследования часть препарата следует уничтожить. Не следует смешивать препарат Гадовист® с другими препаратами, поскольку данные о совместимости отсутствуют.

Режим дозирования

Выбирая режим дозирования для взрослых, следует руководствоваться следующими правилами.

Доза зависит от показаний. Однократное в/в введение препарата Гадовист® (1 ммоль/мл) в дозе 0,1 мл/кг обычно бывает достаточным. Максимальная доза препарата Гадовист® составляет 0,3 ммоль/кг (что эквивалентно 0,3 мл/кг).

МРВ всего тела (кроме МРА)

Как правило, достаточным является в/в введение препарата Гадовист® (1 ммоль/мл) в дозе 0,1 мл/кг (что эквивалентно 0,1 ммоль/кг).

Дополнительно для краниальной и спинальной МРВ

Как правило, достаточным является в/в введение препарата Гадовист® (1 ммоль/мл) в дозе 0,1 мл/кг (эквивалентно 0,1 ммоль/кг).

Если при этом остаются подозрения о наличии поражений или необходима более точная информация о числе, размере и распространенности поражений, то диагностическую эффек-

тивность исследования можно повысить, дополнительно введя раствор препарата Гадовист® (0,1 ммоль/мл) в дозе 0,1 или даже 0,2 мл/кг в течение 30 мин после предыдущей инъекции.

Чтобы исключить метастазы или рецидив опухоли, вводят раствор препарата Гадовист® (0,1 ммоль/мл) в дозе 0,3 мл/кг, что часто способствует повышению диагностической эффективности исследования. Это относится к поражениям со слабой vascularization, раженностью сети кровеносных сосудов, малым внеклеточным пространством или сочетанием этих факторов, а также к использованию при сканировании относительно менее интенсивных T₁-взвешенных импульсных последовательностей.

Для перфузионных исследований головного мозга рекомендуется использовать инжектор и раствор препарата Гадовист® (1 ммоль/мл), который вводят в дозе 0,3 мл/кг со скоростью 3–5 мл/с.

МРА

Одна область сканирования: 7,5 мл — для массы тела <75 кг; 10 мл — для массы тела ≥75 кг (соответствует 0,1–0,15 ммоль/кг).

Две и более областей сканирования: 15 мл — для массы тела <75 кг; 20 мл — для массы тела ≥75 кг (соответствует 0,2–0,3 ммоль/кг).

Применение у детей

Для детей старше 7 лет и подростков рекомендуемая доза препарата Гадовист® составляет 0,1 ммоль/кг (эквивалентно 0,1 мл/кг) по всем показаниям (см. «Показания»).

Препарат Гадовист® не рекомендован для применения у детей в возрасте до 2 лет в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Общий профиль безопасности препарата Гадовист® основывается на данных клинических исследований более чем у

5700 пациентов, а также данных по, стмаркетинговых наблюдений. К наи, более частым побочным реакциям ($\geq 0,5\%$), которые наблюдались у пациентов, получавших препарат Гадовист®, относятся: головная боль, тошнота и головокружение. Наиболее серьезные побочными реакциями у пациентов, получавших препарат Гадовист®, являются остановка сердца, тяжелые анафилактические/анафилактикоидные реакции. Отсроченные аллергические реакции (через несколько часов или дней) наблюдались редко. В большинстве случаев побочные эффекты характеризовались слабостью или умеренной степенью выраженности. Побочные реакции, которые наблюдались при введении препарата Гадовист®, представлены в таблице 2.

Данные приведены на основе классификации систем органов по MeDRA (медицинский словарь для регуляторной деятельности). Перечислены наиболее подходящие медицинские термины (версия MeDRA 14.1). Нежелательные реакции классифицированы по частоте проявления. Группировка по частоте осуществлялась следующим образом: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). Побочные реакции, выявленные в ходе постмаркетинговых наблюдений или реакции, для которых частота не может быть подсчитана, перечислены в данной таблице в графе «частота неизвестна».

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не следует смешивать Гадовист® с другими препаратами, поскольку данные о совместимости отсутствуют. Взаимодействий с другими ЛС не выявлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Однократное введение препарата Гадовист® (1 ммоль/мл) в дозе 1,5 мл/кг и выше переносилось хорошо.

До настоящего времени не было отмечено случаев интоксикации, связанной с передозировкой препарата Гадовист® при его клиническом применении. На основе результатов исследований острой токсичности риск возникновения острой интоксикации в связи с применением препарата Гадовиста® крайне маловероятен.

В случаях непреднамеренной передозировки Гадовист® может быть выведен из организма с помощью экстракорпорального диализа (см. «Особые указания»).

При непреднамеренной передозировке в качестве меры предосторожности рекомендуется мониторинг функций ССС (включая ЭКГ) и контроль функции почек. Препарат Гадовист® может быть выведен из организма с помощью гемодиализа (см. «Особые указания»).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Гиперчувствительность.* У пациентов с известной гиперчувствительностью к препарату требуется особенно тщательная оценка соотношения риск/польза применения препарата Гадовист®. Как и при применении других контрастных средств для в/в введения, применение препарата Гадовист® может сопровождаться проявлениями гиперчувствительности — анафилактоидными реакциями и другими проявлениями идиосинкразии, характеризующимися реакциями со стороны ССС, дыхательной системы или кожными реакциями, переходящими в тяжелые состояния, включая шок.

Риск развития реакций гиперчувствительности выше в следующих случаях:

- предшествующая реакция на контрастное средство;
- бронхиальная астма;
- аллергические заболевания в анамнезе.

Большинство этих реакций развиваются в течение 0,5–1 ч после введения.

Таблица 2

Нежелательные реакции, о которых сообщалось при проведении клинических исследований и в ходе постмаркетинговых исследований у пациентов, получавших препарат Гадовист®

Система органов	Степень частоты			
	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Иммунная система	—	Гиперчувствительность, анафилактические и анафилактоидные реакции (анафилактический шок ^{1,2} , сердечно-сосудистая недостаточность ^{1,2} , остановка дыхания ^{1,2} , бронхоспазм, цианоз ¹ , отек гортани ¹ , снижение температуры тела ² , повышение АД ¹ , боль в груди, отек лица, отек Квинке ¹ , конъюнктивит ¹ , отек век ¹ , приливы, усиленная потливость ¹ , кашель ¹ , чихание ¹ , ощущение жара ¹ , бледность	—	—
Нервная система	Головная боль	Головокружение, дисгевзия, парестезия	Потеря сознания (обморок), судороги, паросмия	—
Со стороны ССС	—	—	Тахикардия, ощущение сердцебиения	Остановка сердца
Дыхательная система	—	Одышка ²	—	—
Со стороны ЖКТ	Тошнота	Рвота	Сухость во рту	—
Кожа и подкожные структуры	—	Эритема, зуд (включая генерализованную форму), сыпь (включая макулопапулезную сыпь с зудом)	—	Нефрогенный системный фиброз
Общая патология и изменения в месте введения	—	Реакция в месте введения ³ , ощущение жара	Недомогание, озноб	—

¹Гиперчувствительность/анафилактические реакции, которые были обнаружены только в постмаркетинговых исследованиях (частота неизвестна).

²Случаи, связанные с угрозой для жизни и/или со смертельным исходом.

³Реакции в месте введения (различных типов) включают следующие: кровоизлияния, жжение, ощущение холода, ощущение тепла, эритема и сыпь, боль, гематома.

ния. У пациентов с предрасположенностью к развитию аллергических реакций решение о применении препарата Гадовист® должно приниматься только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Редко наблюдаются отсроченные аллергические реакции (через не-

сколько часов — суток после введения) (см. «Побочные действия»). После проведения диагностической процедуры с препаратом Гадовист® (также как и после применения других контрастных средств) рекомендовано наблюдение за состоянием пациента.

При обследовании необходимо иметь лекарственные препараты и оснащение для проведения реанимационных мероприятий. Пациенты, принимающие β -адреноблокаторы, при развитии реакции гиперчувствительности, могут быть устойчивы к средствам с бета-адреномиметическим действием, применяемым для лечения подобных реакций.

Тяжелые нарушения функции почек. До сих пор нарушения функции почек не наблюдалось. Перед введением препарата Гадовист® всех пациентов следует проверять на предмет нарушения функции почек посредством сбора данных анамнеза и/или проведения лабораторных анализов. Следует с особой тщательностью оценивать соотношение риск/польза применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, поскольку в подобных случаях выведение контрастного вещества замедлено.

После трех курсов диализа из организма выводится примерно 98% гадопурола. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, следует рассмотреть целесообразность немедленного начала гемодиализа после введения препарата Гадовист® с целью ускорения элиминации контрастного средства. Сообщалось о случаях развития нефрогенного системного фиброза (НСФ) в связи с введением гадолинийсодержащих контрастных средств, включая препарат Гадовист®, пациентам со следующими заболеваниями/состояниями:

• острая или хроническая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²) или

• острая почечная недостаточность любой тяжести, вызванная гепаторенальным синдромом, или в период до и после трансплантации печени.

Несмотря на то что препарат Гадовист® имеет очень высокую стабиль-

ность комплекса благодаря своей макроциклической структуре, существует возможность развития НСФ при использовании препарата Гадовист®. Поэтому у таких пациентов использовать препарат Гадовист® следует только после тщательной оценки соотношения польза/риск (см. «Побочные действия»).

Судорожные состояния. Особая осторожность требуется при назначении препарата Гадовист®, как и других контрастных средств, содержащих хелат гадолиния, пациентам с низким порогом судорожной готовности.

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать сложные механизмы. Не выявлено.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутривенного введения, 1 ммоль/мл. По 15 или 30 мл во флаконах из бесцветного стекла типа I, с резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками, снабженными пластмассовыми крышками. 1 фл. по 30 мл или по 5 фл. по 15 мл помещают в картонную пачку. По 5 мл или 7,5 мл в стеклянном шприце из бесцветного стекла типа I. По 1 шприцу в блистере из ПВХ и ламинированной бумаги. 5 блистеров помещают в картонную пачку.

По 15 мл в пластиковых картриджах вместимостью 65 мл. 5 картриджей помещают в картонную пачку. По 30 мл в пластиковых картриджах вместимостью 65 мл. 5 картриджей помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ГЕЛЬ-ПЛЕНКА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОГО СИНДРОМА «ЭЛИМА»

medac GmbH (Германия)

СОСТАВ

Гель-пленка 150 г



гель-пленка,
туба алюм. 150 г, пач. картон. 1

**Гель-пленка
для профилактики
ладонно-подошвенного
синдрома «Элима»**

изопропилмиристат; стеарет-2; стеарет-21; полипропиленгликоль-15 стеариловый эфир; масло ши; глицерин; алюмосиликат магния; ксантановая камедь; этилендиаминтетраацетат; карбопол ETD 2020 НФ; гидроксид натрия; декаметилциклопентасилоксан; масло бурачника лекарственного; экстракт цветков календулы лекарственной; комп. лекс 5 (содержит антиоксиданты); пантенол; токоферилацетат; экстракт листьев камелии китайской; водный экстракт губки; 2-бromo-2-нитропропан-1,3-диол; очищенная вода

ХАРАКТЕРИСТИКА. Элима, гель-пленка для профилактики ладонно-подошвенного синдрома при проведении химиотерапии (далее по тексту — гель-пленка).

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. Для предотвращения умеренных симптомов, вызванных ладонно-подошвенным синдромом вследствие химиотерапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов геля-пленки;
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст (опыт применения изделия отсутствует).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Местно.

Первое применение необходимо начать за 2–3 дня до первого цикла химиотерапии.

Выдавить из тубы 2 см геля-пленки и нанести на ладони рук и подошвы стоп. На стопы и руки рекомендуется обильно наносить гель-пленку как минимум 3 раза в день. Гель-пленку следует повторно наносить на ладони и подошвы после каждого мытья и сильного механического воздействия. Не рекомендуется применять совместно с другими защитными кремами и лосьонами. Применение геля-пленки должно выполняться без перерывов в течение всего цикла химиотерапии и 10 последующих дней. Гель-пленка не предназначена для применения на открытых ранах. Одна упаковка (150 г) предназначена для использования в течение одного цикла химиотерапии и последующих 10 дней.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Натуральные антиоксиданты придают геля-пленке желтовато-коричневатый оттенок. На это необходимо обратить внимание, т.к. обработанные участки кожи могут окрашивать ткани при соприкосновении. Окрашивание ткани может быть легко удалено с помощью стирки.

ФОРМА ВЫПУСКА. Гель-пленка. В алюминиевой тубе, укупоренной полимерной завинчивающейся крышкой, 150 г. Отверстие тубы защищено мембраной. Туба закрыта полимерной завинчивающейся крышкой с нарезкой и пробойником. 1 туба в пачке картонной.

ГЕПТРАЛ® (HEPTRAL®)**Адеметионин*** 45

Abbott Laboratories (США)

**СОСТАВ**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 фл.

активное вещество:

адеметионина 1,4-бу, тандисульфонат 760 мг (соответствует 400 мг иона адеметионина)

ампула с растворителем содержит

вспомогательные вещества: L-ли, зин — 342,4 мг; натрия гидро, ксид — 11,5 мг; вода для инъекций — до 5 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Лиофилизат:* от почти бе,

лого до белого с желтоватым оттенком цвета, без посторонних включений.

Растворитель: прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтовато, го цвета без посторонних включений.

Восстановленный раствор: прозрач, ный раствор от бесцветного до желто, го цвета без видимого осадка.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Адемети, онин относится к группе гепатопр, текторов, обладает также антидепрес, сивной активностью. Оказывает холе, ретическое и холекинетическое дейст, вие, обладает детоксикационными, ре, генерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропро, тективными свойствами. Восполняет дефицит S-аденозил-L-метионина (адеметионина) и стимулирует его выработку в организме, содержится во всех средах организма. Наибольшая концентрация адеметионина отмече, на в печени и мозге.

Выполняет ключевую роль в метаболических процессах организма, принимает участие в важных биохимических реакциях: транسمетилировании, транссульфурировании, трансаминировании.

В реакциях транسمетилирования адеметионин донирует метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др. В реакциях транссульфатирования адеметионин является предшественником цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования (включается в биохимические реакции цикла трикарбоновых кислот и восполняет энергетический потенциал клетки).

Повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализует метаболические реакции в печени. После декарбоксилирования участвует в реакциях аминпропилирования, как предшественник полиаминов — путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спер,

мидина и спермина, входящих в структуру рибосом, что уменьшает риск фиброзирования. Оказывает холеретическое действие.

Адеметионин нормализует синтез эндогенного фосфатидилхолина в гепатоцитах, что повышает текучесть и поляризацию мембран. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует пассажу желчных кислот в желчевыводящую систему. Эффективен при внутрипеченочном (внутридольковом и междольковом) варианте холестаза (нарушение синтеза и тока желчи). Адеметионин снижает токсичность желчных кислот в гепатоците, осуществляя их конъюгирование и сульфатирование. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует возможности их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью. Кроме этого, сами сульфатированные желчные кислоты дополнительно защищают мембраны клеток печени от токсического действия несulfатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазе).

У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипеченочного холестаза адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в т.ч. уровня прямого билирубина, активности ЩФ, аминотрансфераз и др. Холеретический и гепатопротективный эффект сохраняется до 3 мес после прекращения лечения.

Показана эффективность при гепатопатиях, обусловленных различными гепатотоксическими препаратами. Назначение пациентам с опиоидной

наркоманией, сопровождающейся поражением печени, приводит к регрессии клинических проявлений абстиненции, улучшению функционального состояния печени и процессов микросомального окисления.

Антидепрессивная активность препарата является постепенно, начиная с конца первой недели лечения, и стабилизируется в течение 2 нед лечения. Эффективен при рекуррентных эндогенной и невротической депрессиях, резистентных к амитриптилину. Обладает способностью прерывать рецидивы депрессии.

Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликана и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность при парентеральном введении — 96%. $C_{\max}$ — достигается при парентеральном введении через 45 мин. Связь с белками плазмы — незначительная, проникает через ГЭБ. Отмечается значительное увеличение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости.

Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ — 1,5 ч. Выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

- внутрипеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях:

- жировая дистрофия печени;
- хронический гепатит;
- токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы);
- хронический бескаменный холецистит;
- холангит;

- цирроз печени;
, энцефалопатия, в т.ч. ассоциирован,
ная с печеночной недостаточностью
(алкогольная и др.);

- внутрипеченочный холестаз у бере-
менных;
- симптомы депрессии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- генетические нарушения, влияю-
щие на метиониновый цикл и/или
вызывающие гомоцистинурию
и/или гипергомоцистеинемию (де-
фицит цистатионин бета-синтазы,
нарушение метаболизма витамина
В₁₂);
- гиперчувствительность к любому
из компонентов препарата;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: биполярные рас-
стройства (см. «Особые указания»);
беременность (I триместр), период
кормления грудью.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕ-
НОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУ-
ДЮ.** Применение высоких доз аде-
метионина в III триместре беременно-
сти не вызывало никаких нежелатель-
ных эффектов. Применение препара-
та Гептрал® у беременных в I тримест-
ре и в период грудного вскармливания
возможно, только если потенциальная
польза для матери превышает воз-
можный риск для плода или ребенка.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДО-
ЗЫ.** В/в или в/м. Препарат Гептрал®
при в/в применении вводят очень
медленно.

Леофилизат нужно растворять в спе-
циально прилагаемом растворителе
непосредственно перед введением.
Остаток препарата должен быть ути-
лизирован. Препарат нельзя смеси-
вать с щелочными растворами и рас-
творами, содержащими ионы каль-
ция.

Внутрипеченочный холестаз — от 400
до 800 мг/сут (1–2 фл./сут) в течение
2 нед.

Депрессия — от 400 до 800 мг/сут
(1–2 фл./сут) в течение 15–20 дней.

При необходимости поддерживаю-
щей терапии рекомендуется продол-
жить прием препарата Гептрал® в
виде таблеток в дозе 800–1600 мг/сут
на протяжении 2–4 нед.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Среди
наиболее частых побочных реакций
отмечены: тошнота, боль в животе и
диарея. Ниже приведены обобщен-
ные данные о побочных реакциях, ко-
торые отмечались на фоне примене-
ния адеметионина как в таблетках,
так и в инъекционной лекарственной
форме.

Со стороны иммунной системы: отек
гортани, аллергические реакции.

Со стороны кожи: реакции в месте
введения (очень редко с некрозом
кожи), потливость, зуд, сыпь, отек
Квинке, кожные реакции.

Инфекции и инвазии: инфекции моче-
выводящих путей.

Со стороны нервной системы: голово-
кружение, головная боль, парестезии,
беспокойство, спутанность сознания,
бессонница.

Со стороны ССС: приливы, флебит
поверхностных вен, сердечно-сосу-
дистые нарушения.

Со стороны системы пищеварения:
вздутие живота, боль в животе, диа-
рея, сухость во рту, диспепсия, эзо-
фагит, метеоризм, желудочно-ки-
шечные расстройства, желудоч-
но-кишечное кровотечение, тошно-
та, рвота, печеночная колика, цирроз
печени.

*Со стороны опорно-двигательного ап-
парата:* артралгия, мышечные спаз-
мы.

Другие: астения, озноб, гриппоподоб-
ный синдром, недомогание, перифе-
рические отеки, лихорадка.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Известных
взаимодействий с другими ЛС не на-
блюдалось.

Есть сообщение о синдроме избытка
серотонина у пациента, принимавше-
го адеметионин и кломипрамин. Счи-
тается, что такое взаимодействие воз-

можно, и следует с осторожностью назначать адеметионин вместе с СИ, ОЗС, трициклическими антидепрессантами (такими как клонипрамин), а также травами и препаратами, со, держащими триптофан.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Клинических случаев передозировки не отмечалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать его перед сном. При назначении препарата Гептрал® пациентам с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль уровня азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Не рекомендуется назначать адеметионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адеметионин.

Также имеются сообщения о внезапном появлении или нарастании беспокойства у пациентов, принимающих адеметионин. В большинстве случаев отмена терапии не требуется, в нескольких случаях беспокойство разрешилось после снижения дозы или отмены препарата.

Поскольку дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты может снизить уровень адеметионина у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, при беременности или вероятностью витаминной недостаточности, в связи с другими заболеваниями или диетой, например у вегетарианцев), следует контролировать уровень витаминов. Если недостаточность обнаружена, рекомендован одновременный прием адеметиона с витамином В₁₂ и фолиевой кислотой. При иммунологическом анализе применение адеметионина может способствовать ложному определению показателя высокого

уровня гомоцистеина в крови. Для пациентов, принимающих адеметионин, рекомендовано использовать иммунологические методы анализа, за для определения уровня гомоцистеина.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. У некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется водить автомобиль и работать с механизмами во время приема препарата до тех пор, пока больные не будут уверены, что терапия не влияет на способность заниматься деятельностью подобного вида.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. 760 мг лиофилизата во флаконе из бесцветного стекла типа I, укупоренном хлорбутиловой пробкой с алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой. Растворитель по 5 мл в ампулах из стекла типа I с точкой надлома. По 5 фл. и 5 амп. помещены в картонную пачку.

По 5 фл. и 5 амп. помещены в пластиковую контурную ячейковую упаковку, покрытую алюминиевой фольгой. По 1 контурной ячейковой упаковке помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ГЕПТРАЛ® (HEPTRAL®)

Адеметионин* 45

Abbott Laboratories (США)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 1 табл.
активное вещество:
адеметионина 1,4-бу, тандисульфатат 760 мг

(соответствует 400 мг иона адеметионина)

вспомогательные вещества:

кремния диоксид коллоидный — 4,4 мг; МКЦ — 93,6 мг; карбокси, метилкрахмал натрия (тип А) — 17,6 мг; магния стеарат — 4,4 мг
оболочка: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1) — 27,6 мг; макрогол 6000 — 8,07 мг; полисорбат 80 — 0,44 мг; симетикон (эмульсия 30%) — 0,13 мг; натрия гидроксид — 0,36 мг; тальк — 18,4 мг; вода — q.s.

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: овальные, двояко,

выпуклые, от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Адеметионин относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Восполняет дефицит S-аденозил-L-метионина (адеметионина) и стимулирует его выработку в организме, содержится во всех средах организма. Наибольшая концентрация адеметионина отмечена в печени и мозге.

Выполняет ключевую роль в метаболических процессах организма, принимает участие в важных биохимических реакциях: трансметилировании, транссульфатировании, трансаминировании.

В реакциях трансметилирования адеметионин донирует метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др. В реакциях транссульфатирования адеметионин, на является предшественником цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивая окислительно-восстановите-



табл. п.о. раствор./кишечн. 400 мг,
бл. 10, пач. картон. 2

Гептрал®

льный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования (включается в биохимические реакции цикла трикарбоновых кислот и восполняет энергетический потенциал клетки).

Повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыроворотке, нормализует метаболические реакции в печени. После декарбоксилирования участвует в реакциях аминирования как предшественник полиаминов — путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом, что уменьшает риск фиброзирования. Оказывает холеретическое действие.

Адеметионин нормализует синтез эндогенного фосфатидилхолина в гепатоцитах, что повышает текучесть и поляризацию мембран. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует пассажу желчных кислот в желчевыводящую систему. Эффективен при внутрипеченочном

(внутридольковом и междольковом) варианте холестаза (нарушение синтеза и тока желчи). Адеметионин снижает токсичность желчных кислот в гепатоците, осуществляя их конъюгирование и сульфатирование. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует возможности их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью. Кроме этого, сами сульфатированные желчные кислоты дополнительно защищают мембраны клеток печени от токсического действия несulfатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипечечном холестазе).

У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипечечного холестаза адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в т.ч. уровня прямого билирубина, активности ЦФ, аминотрансфераз и др. Холеретический и гепатопротективный эффект сохраняется до 3 мес после прекращения лечения.

Показана эффективность при гепатопатиях, обусловленных различными гепатотоксическими препаратами. Назначение пациентам с опиоидной наркоманией, сопровождающейся поражением печени, приводит к регрессии клинических проявлений абстиненции, улучшению функционального состояния печени и процессов микросомального окисления.

Антидепрессивная активность проявляется постепенно, начиная с конца первой недели лечения, и стабилизируется в течение 2 нед лечения. Эффективен при рекуррентных эндогенной и невротической депрессиях, резистентных к амитриптилину. Обла-

дает способностью прерывать рецидивы депрессии.

Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликана и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность при приеме внутрь — 5%. При однократном приеме внутрь 400 мг $C_{\max}$ — 0,7 мг/л; $T_{\max}$ — 2–6 ч.

Связь с белками плазмы — незначительная, проникает через ГЭБ. Отмечается значительное увеличение концентрации препарата в спинномозговой жидкости.

Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ — 1,5 ч. Выводится почками.

Таблетки покрыты специальной оболочкой, растворяющейся только в кишечнике, благодаря чему адеметионин высвобождается в двенадцатиперстной кишке.

ПОКАЗАНИЯ

- внутрипечечный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях:

- жировая дистрофия печени;
- хронический гепатит;

, токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы);

, хронический бескаменный холецистит;

- холангит;

- цирроз печени;

, энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.);

- внутрипечечный холестаз у беременных;
- симптомы депрессии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма витамина B₁₂);
- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: биполярные расстройства (см. «Особые указания»); беременность (I триместр), период кормления грудью.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I триместре и в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, желатина в первой половине дня, между приемами пищи.

Таблетки препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. Доза составляет от 800 до 1600 мг/сут.

Длительность терапии определяется врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Среди наиболее частых побочных реакций отмечены: тошнота, боль в животе и диарея. Ниже приведены обобщенные данные о побочных реакциях, которые отмечались на фоне применения адеметионина как в таблетках, так и в инъекционной лекарственной форме.

Со стороны иммунной системы: отек гортани, аллергические реакции.

Со стороны кожи: потливость, зуд, сыпь, отек Квинке, кожные реакции.

Инфекции и инвазии: инфекции моче, выводящих путей.

Со стороны нервной системы: головноекружение, головная боль, парестезии, беспокойство, спутанность сознания, бессонница.

Со стороны ССС: приливы, флебит поверхностных вен, сердечно-сосудистые нарушения.

Со стороны системы пищеварения: вздутие живота, боль в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, эзофагит, метеоризм, желудочно-кишечные расстройства, желудочное-кишечное кровотечение, тошнота, рвота, печеночная колика, цирроз печени.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, мышечные спазмы.

Другие: астения, озноб, гриппоподобный синдром, недомогание, периферические отеки, лихорадка.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Известных взаимодействий с другими ЛС не наблюдалось.

Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Считается, что такое взаимодействие возможно, и следует с осторожностью назначать адеметионин вместе с СИОЗС, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также травами и препаратами, содержащими триптофан.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Клинических случаев передозировки не отмечалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать его перед сном. При назначении препарата Гептрал® пациентам с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль остаточного азота. Во время длительной терапии необходимо определять содержание

мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Не рекомендуется назначать адеметионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адеметионин.

Также имеются сообщения о внезапном появлении или нарастании беспокойства у пациентов, принимающих адеметионин. В большинстве случаев отмена терапии не требуется, в нескольких случаях беспокойство разрешилось после снижения дозы или отмены препарата.

Поскольку дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты может снизить уровень адеметионина у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, при беременности или вероятностью витаминной недостаточности, в связи с другими заболеваниями или диетой, например у вегетарианцев), следует контролировать уровень витаминов. Если недостаточность обнаружена, рекомендован одновременный прием адеметиона с витамином B₁₂ и фолиевой кислотой. Адеметионин оказывает влияние на результат иммунологического анализа, за гомоцистеина, что может быть причиной ложно высокого уровня гомоцистеина в плазме. Для пациентов, принимающих адеметионин, рекомендовано использовать неиммунно, логические методы анализа для определения уровня гомоцистеина.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. У некоторых пациентов при приеме препарата Генптрал® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется водить автомобиль и работать с механизмами во время приема препарата до тех пор, пока больные не будут уверены, что терапия не влияет на способность заниматься подобным видом деятельности.

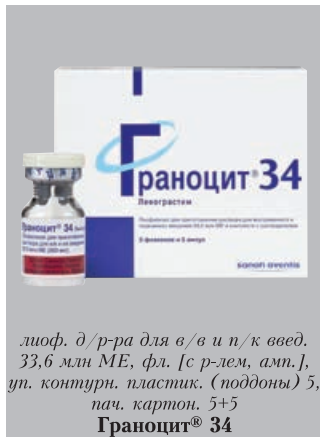
ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 400 мг. По 10 табл. в блистерах из ПА/ПВХ/АЛ и алюминиевой фольги. 1 или 2 блистера помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

**ГРАНОЦИТ® 34
(GRANOCYTE® 34)**

Ленограстим* 208

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)



лиоф. д/р-ра для в/в и п/к введ.
33,6 млн МЕ, фл. [с р-лем, ампл.],
уп. контурн. пластик. (поддоны) 5,
пач. картон. 5+5
Граноцит® 34

СОСТАВ

Леофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения 1 фл.
активное вещество:
ленограстим 33,6 млн МЕ
(263 мкг)

вспомогательные вещества: маннитол (D-маннитол) — 25 мг; полисорбат 20 — 0,1 мг; аргинин (L-аргинин) — 10 мг; фенилаланин (L-фенилаланин) — 10 мг;

метионин (L-метионин) — 1 мг;
хлористоводородная кислота —
до рН 6,5

*состав прилагаемого раствора-
теля: вода для инъекций*

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Лиофилизат белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Граноцит® 34 (рекомбинантный человеческий гликозилированный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, Г-КСФ) относится к группе цитокинов, биологически активных протеинов, регулирующих дифференцировку и пролиферацию клеток.

Г-КСФ является фактором, стимулирующим клетки-предшественники нейтрофильного ростка костного мозга. Граноцит® 34 вызывает заметное увеличение количества нейтрофилов в периферической крови, которое является в интервале доз 1–10 мкг/кг/сут дозозависимым. Повторные введения препарата в рекомендуемых дозах вызывают дополнительное увеличение содержания нейтрофилов в крови.

Нейтрофилы, продуцируемые в ответ на введение Граноцита® 34, обладают нормальными хемотаксическими свойствами и фагоцитарной активностью.

Г-КСФ способен стимулировать пролиферацию эндотелиальных клеток человека.

Применение Граноцита® 34 как после химиотерапии, так и независимо от нее, приводит к мобилизации (выходу) в периферическую кровь клеток-предшественников гемопоэза, которые могут быть выделены из крови и введены в/в больному после выскодальной химиотерапии с целью восстановления поврежденного кроветворения вместо трансплантации костного мозга или в дополнение к ней.

Показано, что введение больному аутологичных клеток-предшественников гемопоэза из периферической

крови, полученных с помощью стимуляции Граноцитом® 34, способствует более быстрому восстановлению кроветворения по сравнению с аутотрансплантацией костного мозга, что также существенно уменьшает продолжительность тромбоцитопении.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Фармакокинетика Граноцита® 34 зависит от дозы препарата и продолжительности его введения.

При повторном введении (в/в или п/к) $C_{\max}$ препарата в плазме крови пропорциональна введенной дозе; кумуляции препарата не выявлено. В рекомендуемых дозах абсолютная биодоступность Граноцита® 34 составляет 30%. Среднее время нахождения в организме при п/к введении — 7 ч.

$T_{1/2}$ Граноцита® при п/к введении составляет приблизительно 3–4 ч, при в/в повторном — 1–1,5 ч.

Граноцит® 34 в основном метаболизируется до пептидов и лишь в незначительной степени выводится с мочой в неизмененном виде (менее 1% введенной дозы). Существует прямая зависимость между дозой и плазменной концентрацией Граноцита® и между нейтрофильным ответом и концентрацией Граноцита® 34 в плазме.

ПОКАЗАНИЯ

- сокращение периода нейтропении и связанных с ней осложнений (у больных с немиелопролиферативными новообразованиями), которым проводилась миелосупрессивная химиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга и находящихся в группе повышенного риска развития продолжительной выраженной нейтропении;
- уменьшение продолжительности выраженной нейтропении и связанных с ней осложнений после стандартной миелосупрессивной химиотерапии;

- мобилизация периферических кле, ток-предшественников гемопоэза в периферической крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ленограстиму или другим компо, нентам препарата;
- беременность;
- период лактации;
- миелоидные новообразования (за исключением первично выявленно, го острого миелобластного лейко, за);
- впервые выявленный острый мие, лобластный лейкоз у больных мо, ложе 55 лет при наличии благопри, ятных цитогенетических прогно, стических признаков.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к, в/в (капельно в течение 30 мин).

При пересадке костного мозга, стандартной химиотерапии цитотоксическими средствами и для мобилизации клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови после применения цитостатиков рекомен, дуемая доза Граноцит® 34 составля, ет 150 мкг (19,2 млн МЕ)/м²/сут, что эквивалентно 5 мкг (0,64 млн МЕ)/кг/сут. Введение препарата на, чинают на следующий день после трансплантации костного мозга или окончания химиотерапии. Препарат вводится ежедневно п/к (при транс, плантации костного мозга может вводиться в виде 30-минутной в/в инфузии) до тех пор, пока, после на, ступления ожидаемого снижения уровня лейкоцитов, их количество не восстановится до нормального по, казателя, при достижении которого препарат может быть отменен. Максимальная продолжительность еже,

дневного введения препарата состав, ляет 28 дней.

Для проведения мобилизации клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови без применения цитостатиков рекомендуемая доза препарата составляет 10 мкг (1,28 млн МЕ)/кг/сут, ежедневно п/к в течение 4–6 дней.

Лейкаферез следует проводить после восстановления количества лейкоци, тов или после определения в крови CD34⁺-клеток с помощью общепри, нятых методик. У пациентов, кото, рые не получали ранее массивную хи, миотерапию, часто достаточно прове, дения одного лейкафереза для полу, чения минимально необходимого ко, личество клеток ($\geq 2,0 \cdot 10^6$ CD34⁺-клеток/кг массы тела).

У здоровых доноров применение пре, парата п/к в течение 5–6 дней в дозе 10 мкг (1,28 млн МЕ)/кг позволяло получить $\geq 3,0 \cdot 10^6$ CD34⁺-клеток/кг массы тела в результате одного лейкафереза в 83% случаев и в результате двух лейкаферезов — в 97% случаев.

Пожилые пациенты. Специальных исследований у пожилых лиц не про, водилось. В связи с этим каких-либо особых рекомендаций по дозам у по, жилых больных не дается.

Дети. Установлена безопасность и эффективность применения Грано, цита® 34 при пересадке костного моз, га у детей старше 2 лет.

Инструкция по приготовлению раствора

Для приготовления раствора для п/к введения содержимое флакона рас, творяют в 1 мл прилагаемого раство, рителя, осторожно перемешивая (си, льяно не встряхивать) около 5 с.

Для в/в применения полученный рас, твор следует дополнительно разба, вить 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы до кон, центрации не менее чем 0,32 млн МЕ/мл (2,5 мкг/мл), но не более чем

в 100 мл вышеперечисленных растворов.

Восстановленный раствор хранить при температуре от 2 до 8 °C в течение 24 ч.

Приготовленный раствор следует использовать как можно быстрее.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При применении Граноцита® 34 у здоровых лиц наиболее часто возникающими побочными эффектами являлись: головная боль (30%), боль в костях (23%), боль в спине (17,5%), астения (11%) и боли в животе (6%). Риск возникновения болей был выше у лиц, имеющих повышенное количество лейкоцитов в крови, особенно если число лейкоцитов превышало $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Лейкоцитоз $\geq 50 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечался у 24% доноров, и связанная с аферезом тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$) наблюдалась у 42% доноров.

Преходящее повышение уровня АСТ и/или АЛТ наблюдалось у 12%, а преходящее повышение уровня ЩФ — у 16% доноров.

При трансплантации костного мозга такие наблюдающиеся побочные явления, как инфекционно-воспалительные поражения полости рта, лихорадка, диарея, сыпь, боли в животе, рвота, алопеция, сепсис и инфекции, были связаны с режимами кондиционирования, а не с приемом Граноцита® 34.

Влияние Граноцита® 34 на частоту появления и выраженность острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» достоверно не определено.

Особое внимание при трансплантации костного мозга должно уделяться контролю за количеством тромбоцитов в периферической крови, т.к. их уровень при применении препарата может быть более низким, чем обычно.

При применении Граноцита® 34 при нейтропении, вызванной химиотера-

пией, обычно наблюдаются побочные эффекты, характерные для приема цитостатиков. Несколько чаще отмечались боли в костях и реакции в месте инъекций (покраснение, припухлость). Изредка сообщалось о появлении инфильтратов в легких, которые в нескольких случаях привели к развитию легочной недостаточности или респираторного дистресс-синдрома у взрослых. При появлении таких симптомов, как кашель, лихорадка или одышка в сочетании с рентгенологическими изменениями и нарушениями дыхательной функции следует назначить соответствующую терапию и рассмотреть вопрос о прекращении введения Граноцита® 34.

В очень редких случаях отмечались различные аллергические реакции, крайне редко — с развитием анафилактического шока. Крайне редко отмечались случаи васкулита, узловых эритемы, пиодермии, синдрома Лайелла.

Общие, но в основном бессимптомные случаи увеличения селезенки и очень редкие случаи разрыва селезенки были отмечены у здоровых доноров или у пациентов после введения Г-КСФ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Возможные взаимодействия с другими факторами, стимулирующими кроветворение, и цитокинами до настоящего времени в клинических исследованиях не изучались.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Эффекты, возникающие при передозировке Граноцита® 34, не изучены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение Граноцитом® 34 должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения цитостатической терапии.

Г-КСФ способен усиливать рост миелоидных клеток *in vitro*, подобное же действие *in vitro* может проявляться и на некоторые клетки немиелоидного ряда.

Не установлена эффективность и безопасность Граноцита® 34 при миелодиспластическом синдроме, вторичном остром миелобластном лейкозе или хроническом миелолейкозе. Поэтому пациентам с вышеперечисленной патологией препарат назначать не следует. Особое внимание требуется при диагностировании острого миелобластного лейкоза. Этот диагноз должен быть четко дифференцирован от бластного криза хронического миелолейкоза.

Влияние Граноцита® 34 на прогрессирование миелодиспластического синдрома и трансформацию его в острый миелолейкоз не было установлено. Граноцит® 34 должен применяться с особой осторожностью при всех предопухолевых поражениях миелоидного роста костного мозга. Так как некоторые опухоли могут, как исключение, иметь Г-КСФ-рецептор, следует соблюдать осторожность в отношении неожиданного рецидива опухоли во время лечения человеческим Г-КСФ.

При введении препарата в дозе 5 мкг/кг/сут (0,64 млн МЕ/кг/сут) при трансплантации костного мозга, ни в одном случае количество лейкоцитов не превышало $50 \cdot 10^9$ /л. Менее чем в 5% случаев при применении Граноцита® 34 в дозе 5 мкг/кг/сут (0,64 млн МЕ/кг/сут) и цитотоксической химиотерапии число лейкоцитов было равно или превышало $70 \cdot 10^9$ /л. При этом никаких побочных явлений, непосредственно связанных с лейкоцитозом, не наблюдалось.

В связи с потенциальным риском, связанным с появлением выраженного лейкоцитоза, во время лечения Граноцитом® 34 следует регулярно контролировать количество лейкоцитов в крови. Если количество лейкоцитов достигает $50 \cdot 10^9$ /л, применение препарата должно быть немедленно прекращено.

Во время применения Граноцита® 34 для мобилизации клеток-пред-

шественников гемопоэза в периферической крови, препарат не должен вводиться в случае повышения количества лейкоцитов свыше $70 \cdot 10^9$ /л.

Граноцит® 34 не должен использоваться с целью уменьшения установленных интервалов между курсами химиотерапии и/или с целью увеличения доз химиопрепаратов, т.к. препарат уменьшает только миелотоксичность и не влияет на другие побочные действия цитостатиков.

В связи с повышенной чувствительностью быстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксической химиотерапии использование Граноцита® 34 не рекомендуется позднее чем за 24 ч до и ранее чем через 24 ч после окончания химиотерапии.

Мобилизация клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови при использовании Граноцита® после химиотерапии выше по сравнению с применением только одного Граноцита® 34. Однако выбор между обоими методами мобилизации должен проводиться индивидуально для каждого пациента с учетом всех целей лечения.

У пациентов, которым проводилась массивная миелосупрессивная терапия и/или лучевая терапия, мобилизация клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови может быть недостаточной для получения минимально необходимого количества клеток и, следовательно, восстановление кроветворения может быть неадекватным.

У больных со значительным снижением количества стволовых клеток в костном мозге (вследствие предшествующей интенсивной лучевой или химиотерапии) нейтрофильный ответ иногда может быть снижен, безопасность применения Граноцита® 34 в таких случаях не установлена.

Программа трансплантации клеток-предшественников гемопоэза

должна планироваться на ранних этапах лечения больных, и особое внимание следует обращать на количество мобилизованных клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови перед применением химиотерапии в высоких дозах. Если количество полученных клеток невелико, трансплантация клеток-предшественников гемопоэза должна быть заменена другими методами лечения.

Так как результаты анализов по определению количества CD34⁺-клеток методом проточной цитометрии в различных лабораториях отличаются, особое внимание следует уделять методам количественного определения полученных клеток-предшественников.

На основании опубликованных данных, для адекватного восстановления кроветворения рекомендовано достижение минимально необходимого количества CD 34⁺-клеток $\geq 2 \cdot 10^6$ /кг массы тела.

Поскольку мобилизация клеток в периферической крови не несет прямой выгоды здоровым донорам, эта процедура должна проводиться в соответствии с правилами трансплантации костного мозга, установленными законодательством.

Эффективность и безопасность Граноцита® 34 в группе доноров старше 60 лет не оценивалась. В связи с этим у этой возрастной группы доноров применять препарат для забора клеток-предшественников гемопоэза не рекомендуется. Также не стоит проводить процедуру мобилизации клеток-предшественников гемопоэза у лиц моложе 18 лет.

Процедуру мобилизации клеток-предшественников гемопоэза следует проводить только у доноров, которые по результатам клинических и лабораторных исследований подходят для донорства костного мозга.

Лейкаферез не следует проводить донорам, которые принимают антикоагулянты или имеют нарушения гемо-

стаза. Если требуется проведение более одного лейкафереза, то особое внимание следует уделять донорам, у которых число тромбоцитов перед проведением лейкафереза было $< 100 \cdot 10^9$ /л.

В целом лейкаферез не следует проводить при показателе числа тромбоцитов $< 75 \cdot 10^9$ /л. По возможности следует избегать установки центрального венозного катетера.

По данным наблюдения за донорами (продолжительность до 6 лет), не было выявлено каких-либо серьезных осложнений. Однако несмотря на это, возможен риск стимуляции злокачественных клонов миелоидных клеток. В связи с этим рекомендуется вести систематическое наблюдение за донорами с ведением соответствующей документации в центрах по проведению лейкафереза.

Трансплантация аллогенных клеток-предшественников гемопоэза, мобилизованных Граноцитом® 34, пациентам может сопровождаться повышенным риском развития хронической реакции «трансплантат против хозяина». Данные длительного наблюдения за функционированием трансплантата немногочисленны.

До настоящего времени не изучена эффективность и безопасность при применении Граноцита® 34 у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и почек.

У людей применение препарата в дозе до 40 мкг/кг/сут не сопровождалось появлением токсических побочных эффектов, за исключением болей в мышцах и костях. Прекращение лечения Граноцитом® 34 обычно ведет к 50% снижению количества нейтрофилов в периферической крови в течение 1–2 дней, затем этот показатель возвращается к норме в течение 1–7 дней. Увеличение количества лейкоцитов

на пятый день лечения приблизительно, но до $50 \cdot 10^9$ /л наблюдается у каждого третьего больного, получавшего Гра, ноцит® 34 в максимальной дозе 40 мкг/кг/сут (5,12 млн МЕ/кг/сут).

После введения Г-КСФ здоровым до, норам или пациентам были отмечены случаи увеличения, в основном бес, симптомного, селезенки и крайне редко случаи ее разрыва, в связи с чем рекомендуется тщательно контроли, ровать размеры селезенки (физика, льный осмотр, УЗИ). При появлении болей в верхней левой половине брюшной полости и под лопаткой следует исключить возможность раз, рыва селезенки.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения по 33,6 млн. МЕ (263 мкг). Во флаконе бесцветного стекла (тип 1), укупоренном резиновой пробкой с алюминиевым колпачком (на алюминиевом колпачке многократно нанесено — 34), с защелкивающейся сверху пластиковой крышечкой белого цвета (на крышечке нанесена стилизованная надпись — G и 34).

Растворитель по 1 мл в ампулах бесцветного нейтрального стекла. На ам, пуле нанесены точка или линия разло, ма и дополнительное белое кольцо.

5 флаконов с препаратом и 5 амп. с растворителем помещают в пласти, ковую контурную упаковку без по, крытия (поддон). 1 поддон помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Дактиномицин* (Dactinomycin*)

Синонимы

Акномид Д®: р-р для в/в введ. и перфуз. (Адиком ООО) 45

Дегареликс* (Degarelix*)

Синонимы

Фирмагон: лиоф. д/р-ра для п/к введ. (Ferring

Pharmaceuticals) 367

ДЕКСАЛГИН® (DEXALGIN)

Декскетопрофен* 148

Berlin-Chemie AG/Menarini Group
(Германия)



р-р для в/в и в/м введ. 25 мг/мл,
амп. темн. стекл. 2 мл, уп.
контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Дексалгин®

СОСТАВ

Раствор для внутривен/
ного и внутримышечного

введения. 1 амп.

активное вещество:

декскетопрофена тро,

метамол 73,8 мг

(соответствует 50 мг декскетоп, рофена)

вспомогательные вещества: эта, нол 96% — 200 мг; натрия хл, рид — 8 мг; натрия гидроксид — до рН 7,4; вода для инъекций — до 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный раствор с характерным запахом спирта.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Декске, топрофена трометамол — действующее вещество препарата Дексалгин® — НПВС, оказывающее анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Механизм действия связан с ингибированием синтеза ПГ на уровне ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Анальгезирующее действие наступает через 30 мин после парентерального введения. Продолжительность анальгезирующего эффекта после введения в дозе 50 мг составляет 4–8 ч.

При комбинированной терапии с анальгетиками опиоидного ряда декскетопрофена трометамол значительно (до 30–45%) снижает потребность в опиоидах.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* $C_{\max}$ после в/м введения декскетопрофена трометамола достигается в среднем через 20 мин (10–45 мин). AUC после однократного введения в дозе 25–50 мг пропорциональна дозе, как при в/м, так и при в/в введении. Соответствующие фармакокинетические параметры сходны после однократного и повторного в/м или в/в введения, что указывает на отсутствие кумуляции препарата.

Распределение. Для декскетопрофена, трометамола характерен высокий уровень связывания с белками плазмы (99%). Среднее значение V_d составляет менее 0,25 л/кг, время полураспределения составляет около 0,35 ч.

Выведение. Главным путем выведения декскетопрофена является конъюгация его с глюкуроновой кислотой с последующим выделением через почки. $T_{1/2}$ декскетопрофена трометамола составляет около 1–2,7 ч. У лиц пожилого возраста наблюдается уд-

линение $T_{1/2}$ (как после однократного, так и после повторного в/м или в/в введения), в среднем до 48%, и снижение общего клиренса препарата.

ПОКАЗАНИЯ

- купирование болевого синдрома различного генеза (в т.ч. послеоперационные, посттравматические боли, боль при метастазах в кости, почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгия, зубная боль);
- симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т.ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВС, или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения (в т.ч. подозрение на внутричерепное кровотечение), антикоагулянтная терапия;
- желудочно-кишечные заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит);
- тяжелые нарушения функции печени (10–15 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- тяжелые нарушения функции почек (Cl креатинина <50 мл/мин);
- бронхиальная астма (в т.ч. в анамнезе);
- тяжелая сердечная недостаточность;
- лечение болевого синдрома при аортокоронарном шунтировании;
- геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции;
- детский возраст.

Д

Дексалгин® противопоказан для не, вращивального (эпидурального или подоболочечного, внутриболочечно, го) введения из-за входящего в состав препарата этанола.

С осторожностью: аллергические со, стояния в анамнезе; нарушение сис, темы кроветворения; системная крас, ная волчанка или смешанные заболе, вания соединительной ткани; одно, временная терапия другими лекарст, венными препаратами (см. «Взаимо, действие»); предрасположенность к гиповолемии; ишемическая болезнь сердца; пожилой возраст (старше 65 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕНОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Дексалгин® при беременности и в период лактации противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в, в/м.

Рекомендуемая доза для взрослых: 50 мг каждые 8–12 ч. При необходимости возможно повторное введение препарата с интервалом 6 ч. Суточная доза составляет 150 мг.

У пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции печени и/или почек терапию препарата Дексалгин® следует начинать с более низких доз; суточная доза составляет 50 мг.

Дексалгин® предназначен для крат, косрочного (не более 2 дней) применения в период острого болевого син, дрома. В дальнейшем возможен перевод пациента на пероральные ана, лгетики.

Техника проведения в/м инъекции. Со, держимое 1 амп. (2 мл) медленно вво, дят глубоко в/м.

Техника проведения в/в инъекции. При необходимости содержимое 1 амп. (2 мл) препарата Дексалгин® можно ввести путем медленной в/в инъекции продолжительностью не менее 15 с.

Техника проведения в/в инфузии. Содержимое 1 амп. (2 мл) разводят в 30–100 мл физиологического рас, твора, раствора глюкозы или рас, твора Рингера (лактат). Раствор следует готовить в асептических условиях и всегда защищать от воздействия дневного света. Разбав, ленный раствор (должен быть про, зрачным) вводят путем медленной в/в инфузии продолжительностью 10–30 мин.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возмож, ные побочные эффекты при приме, нии декскетопрофена трометамола, как и при применении других препа, ратов декскетопрофена, приведены ниже по нисходящей частоте возникновения: часто (1–10% пациентов); нечасто (0,1–1% пациентов); редко (0,01–0,1% пациентов); очень редко (менее 0,01% пациентов), включая отдельные сообщения.

Со стороны кровеносной и лимфатической систем: редко — анемия; очень редко — нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: нечасто — головная боль, головокружение, бессонница, сонливость; редко — парестезия.

Со стороны органов чувств: нечасто — нечеткость зрения; редко — шум в ушах.

Со стороны CCC: нечасто — артериальная гипотензия, чувство жара, гиперемия кожных покровов; редко — экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипертензия, периферический отек, поверхностный тромбоз, лебит.

Со стороны дыхательной системы: редко — брадипноэ; очень редко — бронхоспазм, диспноэ.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, рвота; нечасто — абдоминальная боль, диспепсия, диарея, запор, гематемезис, сухость во рту; редко — эрозивно-язвенные поражения органов ЖКТ, включая кровотечения и перфорации, анорексия; очень

редко — поражение поджелудочной железы.

Со стороны печени и желчного пузыря: редко — повышение активности печеночных ферментов, желтуха; очень редко — поражение печени.

Со стороны мочевыделительной системы: редко — полиурия, почечная колика; очень редко — нефрит или нефротический синдром.

Со стороны репродуктивной системы: редко — нарушение менструального цикла (у женщин), нарушение функции предстательной железы (у мужчин).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко — мышечный спазм, затруднение движений в суставах.

Со стороны кожных покровов: нечасто — дерматит, сыпь, потливость; редко — крапивница, угревая сыпь; очень редко — тяжелые кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла), ангионевротический отек, аллергический дерматит, фотосенсибилизация.

Со стороны обмена веществ: редко — гипергликемия, гипогликемия, гипертриглицеридемия.

Со стороны лабораторных показателей: редко — кетонурия, протеинурия.

Местная и общая реакции: часто — боль в месте инъекции; нечасто — воспалительная реакция, гематома, геморагии в месте инъекции, чувств, во жара, озноб, утомление; редко — боль в спине, обморок, лихорадка; очень редко — анафилактический шок, отек лица.

Прочие нарушения: асептический менингит, возникающий преимущественно у пациентов с системной красной волчанкой или смешанными заболеваниями соединительной ткани, гематологические нарушения (пурпура, апластическая и гемолитическая анемия); редко — агранулоцитоз и гипоплазия костного мозга.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Дексалгин® нельзя смешивать в одном шприце с

раствором допамина, прометазина, пентазоцина, петидина или гидроксизина (образуются осадок).

Дексалгин® можно смешивать в одном шприце с раствором гепарина, лидокаина, морфина и теофилина.

Дексалгин®, разбавленный раствор для инфузий, нельзя смешивать с прометазинном или пентазоцином.

Дексалгин®, разбавленный раствор для инфузий, совместим со следующими растворами для инъекций: дофамина, гепарина, гидроксизина, лидокаина, морфина, петидина и теофилина.

При хранении разбавленных растворов для инфузий препарата Дексалгин® в пластиковых контейнерах или при использовании инфузионных систем, изготовленных из этилвинилацетата, целлюлозы пропионата, ПЭНП или ПВХ, абсорбции действующего вещества перечисленными материалами не происходит.

Нижеследующие взаимодействия характерны для всех НПВС.

Нежелательные комбинации

С другими НПВС, включая салицилаты в высоких дозах (более 3 г/сут): одновременное назначение нескольких НПВС вследствие синергического эффекта повышает риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений и язв.

С пероральными антикоагулянтами, гепарином, в дозах, превышающих профилактические, и тиклопидином: повышение риска возникновения кровотечений в связи с ингибированием агрегации тромбоцитов и повреждением слизистой оболочки ЖКТ.

С препаратами лития: НПВС повышают уровень лития в крови, вплоть до токсического, в связи с чем данный показатель необходимо контролировать при назначении, изменении дозы и после отмены НПВС.

С метотрексатом в высоких дозах (15 мг/нед и более): повышение гематологической токсичности метотрексата в

Д

связи со снижением его почечного клиренса на фоне терапии НПВС.

С гидантоинами и сульфаниламидными препаратами: риск увеличения токсического действия этих препаратов.

Комбинации, требующие осторожности

С диуретиками, ингибиторами АПФ: терапия НПВС связана с риском развития острой почечной недостаточности у обезвоженных пациентов (снижение гломерулярной фильтрации, обусловленное сниженным синтезом ПГ). НПВС могут уменьшать гипотензивный эффект некоторых препаратов. При одновременном назначении с диуретиками необходимо убедиться в том, что водный баланс пациента адекватен, и провести контроль функции почек перед назначением НПВС.

С метотрексатом в низких дозах (менее 15 мг/нед): повышение гематологической токсичности метотрексата в связи со снижением его почечного клиренса на фоне терапии НПВС. Необходимо проводить еженедельный подсчет клеток крови в первые недели одновременной терапии. При наличии нарушения функции почек даже в легкой степени, а также у лиц пожилого возраста необходимо тщательное медицинское наблюдение.

С пентоксифиллином: повышение риска развития кровотечений. Необходимо интенсивный клинический мониторинг и частая проверка времени кровотечения (времени свертываемости крови).

С зидовудином: риск повышения токсического действия на эритроциты, обусловленного воздействием на ретикулоциты, с развитием тяжелой анемии через неделю после назначения НПВС. Необходимо провести подсчет всех клеток крови и ретикулоцитов через 1–2 нед после начала терапии НПВС.

С сульфаниламидными препаратами: НПВС могут усиливать гипоглике-

мическое действие сульфонилмочевин вследствие вытеснения ее из мест связывания с белками плазмы.

С препаратами низкомолекулярного гепарина: повышение риска развития кровотечений.

Комбинации, которые необходимо принимать во внимание

С β-адреноблокаторами: НПВС могут уменьшать гипотензивный эффект β-адреноблокаторов, что обусловлено ингибированием синтеза ПГ.

С циклоспорином и такролимусом: НПВС могут увеличивать нефротоксичность, что опосредовано действием ренальных ПГ. Во время проведения одновременной терапии необходимо контролировать функцию почек.

С тромболитиками: повышенный риск развития кровотечений.

С пробенецидом: концентрации НПВС в плазме могут повышаться, что может быть обусловлено ингибирующим эффектом на почечную клубочковую секрецию и/или конъюгацию с глюкуроновой кислотой, что требует коррекции дозы НПВС.

С сердечными гликозидами: НПВС могут приводить к повышению концентрации гликозидов в плазме.

С мифепристоном: в связи с теоретическим риском изменения эффективности мифепристона под влиянием ингибиторов синтеза ПГ НПВС не следует назначать ранее чем через 8–12 сут после отмены мифепристона.

С ципрофлоксацином: данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, указывают на высокий риск развития конвульсий при назначении НПВС на фоне терапии ципрофлоксацином в высоких дозах.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, анорексия, абдоминальная боль, головная боль, головокружение, дезориентация, бессонница.

Лечение: симптоматическая терапия; при необходимости — промывание желудка, диализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов с нарушениями со стороны ЖКТ или желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе необходим постоянный контроль. В случае возникновения желудочно-кишечного кровотечения или язвы терапии препаратом Дексалгин® следует отменить.

Так как все НПВС могут ингибировать агрегацию тромбоцитов и увеличивать время кровотечения вследствие замедления синтеза ПГ, в контрролируемых клинических исследованиях было изучено одновременное назначение декскетопрофена трометамола и препаратов низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах в послеоперационном периоде. Никакого воздействия на параметры коагуляции не наблюдалось. Тем не менее, при одновременном назначении препарата Дексалгин® с другими препаратами, влияющими на свертываемость крови, необходим тщательный медицинский контроль.

Как и другие НПВС, Дексалгин® может приводить к повышению уровня креатинина и азота в плазме крови. Как и другие ингибиторы синтеза ПГ, Дексалгин® может оказывать побочное действие на мочевыделительную систему, что может привести к развитию гломерулонефрита, интерстициального нефрита, папиллярно, го некроза, нефротического синдрома и острой почечной недостаточности.

Как и в случае применения других НПВС, на фоне терапии препаратом Дексалгин® может наблюдаться незначительное повышение некоторых печеночных показателей, а также значительное повышение уровня АСТ и АЛТ в сыворотке крови. При этом контроль печеночной и почечной функций необходим

у лиц пожилого возраста. В случае значительного повышения соответствующих показателей Дексалгин® следует отменить.

Как и другие НПВС, декскетопрофен, на трометамол может маскировать симптомы инфекционных заболеваний. В случае обнаружения признаков бактериальной инфекции или ухудшения самочувствия на фоне терапии препаратом Дексалгин® пациенту необходимо сразу обратиться к врачу.

В каждой ампуле препарата Дексалгин® содержится 200 мг этанола.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. В связи с возможным головокружением и сонливостью в период приема препарата Дексалгин® способность к концентрации внимания и быстрота психомоторных реакций у пациентов могут снижаться.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутривенного внутримышечного введения, 25 мг/мл. По 2 мл препарата в ампулах темного стекла (тип I) с белой точкой в верхней части ампулы. По 5 амп. в упаковке контурной пластиковой (поддон) в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДЕКСАЛГИН® 25 (DEXALGIN 25)

Декскетопрофен* 148

*Berlin-Chemie AG/Menarini Group
(Германия)*

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

декскетопрофен тро,

метамол 36,9 мг
(соответствует 25 мг декскетопрофена)

вспомогательные вещества:

МКЦ — 141,2 мг; крахмал куку,

Д



рузный — 49,6 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (типА) — 27,1 мг; глицерил пальмитостеарат — 5,2 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза — 1,34 мг; титана диоксид (E171) — 0,36 мг; макрогол 6000 — 0,6 мг; пропиленгликоль — 0,42 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на обеих сторонах таблеток.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Декскетопрофена трометамол — действующее вещество препарата Дексалгин® 25 — НПВС, оказывающее анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Механизм действия связан с ингибированием синтеза ПГ на уровне ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Анальгезирующий эффект наступает через 30 мин после перорального приема, продолжительность терапевтического действия достигает 4–6 ч. При комбинированной терапии с анальгетиками опиоидного ряда декске-

топрофена трометамол значительно (до 30–45 %) снижает потребность в опиоидах.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* C_{max} после перорального приема декскетопрофена трометамола достигается в среднем через 30 мин (15–60 мин). Одновременный прием пищи замедляет всасывание препарата. AUC после однократного и повторного приемов сходны, что указывает на отсутствие кумуляции препарата.

Распределение. Для декскетопрофена трометамола характерен высокий уровень связывания с белками плазмы крови (99%). Среднее значение V_d составляет менее 0,25 л/кг, период полураспределения составляет около 0,35 ч.

Выведение. Главным путем выведения декскетопрофена является конъюгация его с глюкуроновой кислотой с последующим выведением почками. $T_{1/2}$ декскетопрофена трометамола составляет 1,65 ч. У лиц пожилого возраста наблюдается удлинение $T_{1/2}$, в среднем до 48%, и снижение общего клиренса препарата.

ПОКАЗАНИЯ

- купирование болевого синдрома различного генеза (в т.ч. послеоперационные, посттравматические боли, боль при метастазах в кости, почечной колике, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль);
- симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т.ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, остеоартроз, остеохондроз).

Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент применения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВС, или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения (в т.ч. подозрение на внутричерепное кровотечение), антитромботическая терапия;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения;
- тяжелые нарушения функции печени (10–15 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- умеренные или тяжелые нарушения функции почек (С_л креатинина <50 мл/мин);
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- тяжелая сердечная недостаточность;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции;
- возраст до 18 лет (данных по эффективности и безопасности препарата нет).

С осторожностью: аллергические реакции в анамнезе; нарушение системы свертывания крови; системная красная волчанка или смешанные заболевания соединительной ткани; однокурсовая терапия другими лекарственными препаратами (см. «Взаимодействие»); состояние выраженной гиповолемии; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; сахарный диабет, гиперлипидемия; заболевания периферических ар-

терий; анамнестические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ; длительное применение НПВС; алкогольизм, злостное курение; пожилой возраст (старше 65 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Дексалгин® 25 при беременности и в период лактации противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды.

В зависимости от интенсивности боли, левого синдрома рекомендуемая доза для взрослых составляет 12,5 мг (1/2 табл.) каждые 4–6 ч или 25 мг (1 табл.) каждые 8 ч. Максимальная суточная доза — 75 мг.

У пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции печени и/или почек терапию препаратом Дексалгин® 25 следует начинать с более низких доз. Максимальная суточная доза составляет 50 мг.

Дексалгин® 25 не предусмотрен для длительной терапии, курс лечения препаратом не должен превышать 3–5 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможные побочные эффекты при применении препарата Дексалгин® 25, как и при применении других препаратов декскетопрофена, приведены ниже по убыванию частоты возникновения: часто (1–10% пациентов); нечасто (0,1–1% пациентов); редко (0,01–0,1% пациентов); очень редко (менее 0,01% пациентов), включая отдельные сообщения.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко — нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: нечасто — головная боль, головокружение, бессонница, сонливость; редко — парестезии.

Со стороны органов чувств: редко — шум в ушах; очень редко — нечеткое зрение.

Д

Со стороны ССС: нечасто — чувство жара, гиперемия кожных покровов; редко — экстрасистолия, повышение АД; очень редко — тахикардия, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: редко — брадикардия; очень редко — бронхоспазм, одышка.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, рвота, абдоминальная боль, диспепсия, диарея; нечасто — запор, сухость во рту, метеоризм; редко — эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, кровотечения из язвы или ее перфорация, анорексия; очень редко — поражение поджелудочной железы.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко — повышение активности печеночных ферментов (в т.ч. АСТ и АЛТ), желтуха; очень редко — поражение печени.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: редко — полиурия; очень редко — нефрит или нефротический синдром.

Со стороны репродуктивной системы: редко — нарушение менструального цикла (у женщин), преходящие нарушения функции предстательной железы при длительном применении (у мужчин).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко — боль в спине, мышечный спазм, затруднение движений в суставах.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — дерматит, сыпь; редко — крапивница, угревая сыпь, потливость; очень редко — тяжелые кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла), ангионевротический отек, аллергический дерматит, фотосенсибилизация.

Со стороны обмена веществ: редко — гипергликемия, гипогликемия, гипертриглицеридемия.

Со стороны лабораторных данных: редко — кетонурия, протеинурия.

Со стороны общего статуса: нечасто — лихорадка, утомляемость; очень

редко — анафилактический шок, отек лица.

Прочие нарушения: нечасто — асептический менингит, возникающий преимущественно у пациентов с системной красной волчанкой или системными заболеваниями соединительной ткани, гематологические нарушения (пурпура, апластическая и гемолитическая анемия); редко — агранулоцитоз и гипоплазия костного мозга.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Нижеследующие взаимодействия характерны для всех НПВС.

Нежелательные комбинации

С другими НПВС, включая салицилаты в высоких дозах (более 3 г/сут): одновременное применение нескольких НПВС вследствие синергического эффекта повышает риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений и язв.

С пероральными антикоагулянтами, гепарином, в дозах, превышающих профилактические, и тиклопидином: повышение риска возникновения кровотечений в связи с ингибированием агрегации тромбоцитов и поражением слизистой оболочки ЖКТ.

С препаратами лития: НПВС повышают концентрацию лития в крови, вплоть до токсического, в связи с чем данный показатель необходимо контролировать при применении, изменении дозы и после отмены НПВС.

С метотрексатом в высоких дозах (15 мг/нед и более): повышение гематологической токсичности метотрексата в связи со снижением его почечного клиренса на фоне терапии НПВС.

С гидантоинами и сульфонидами: риск усиления токсического действия этих препаратов.

Комбинации, требующие осторожности

С диуретиками, ингибиторами АПФ: терапия НПВС связана с риском раз,

вития острой почечной недостаточности у обезвоженных пациентов (снижение клубочковой фильтрации, обусловленное сниженным синтезом ПГ). НПВС могут уменьшать антигипертензивный эффект некоторых препаратов.

С метотрексатом в низких дозах (менее 15 мг/нед): повышение гематологической токсичности метотрексата в связи со снижением его почечного клиренса на фоне терапии НПВС. Необходимо проводить еженедельный подсчет клеток крови в первые недели одновременной терапии. При наличии нарушения функции почек даже в легкой степени, а также у лиц пожилого возраста необходимо тщательное медицинское наблюдение.

С ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, сертралин), пероральными глюкокортикоидами: повышение риска развития ЖКТ-кровотечений.

С пентоксифиллином: повышение риска развития кровотечений. Необходимо интенсивный клинический мониторинг и частая проверка времени кровотечения (времени свертываемости крови).

С зидовудином: риск усиления токсического действия на эритроциты, обусловленного воздействием на ретикулоциты, с развитием тяжелой анемии через неделю после назначения НПВС. Необходимо провести общий анализ крови с подсчетом количества ретикулоцитов через 1–2 нед после начала терапии НПВС.

С производными сульфонилмочевины: НПВС могут усиливать гипогликемическое действие сульфонилмочевин вследствие вытеснения ее из мест связывания с белками плазмы крови.

С препаратами низкомолекулярного гепарина: повышение риска развития кровотечений.

Комбинации, которые необходимо принимать во внимание

С β-адреноблокаторами: НПВС могут уменьшать гипотензивный эффект β-адреноблокаторов, что обусловлено ингибированием синтеза ПГ.

С циклоспорином и такролимусом: НПВС могут увеличивать нефротоксичность, что опосредовано действием ренальных ПГ. Во время проведения одновременной терапии необходимо контролировать функцию почек.

С тромболитиками: повышенный риск развития кровотечений.

С пробенецидом: концентрации НПВС в плазме крови могут повышаться, что может быть обусловлено ингибирующим эффектом пробенецида на почечную тубулярную секрецию и/или конъюгацию с глюкуроновой кислотой, что требует коррекции дозы НПВС.

С сердечными гликозидами: НПВС могут приводить к повышению концентрации гликозидов в плазме крови.

С мифепристоном: в связи с теоретическим риском изменения эффективности мифепристона под влиянием ингибиторов синтеза ПГ НПВС не следует назначать ранее чем через 8–12 сут после отмены мифепристона.

С хинолонами: данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, указывают на высокий риск развития судорог при применении НПВС на фоне терапии хинолонами в высоких дозах.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, анорексия, абдоминальная боль, головная боль, головокружение, дезориентация, бессонница.

Лечение: симптоматическая терапия, при необходимости — промывание желудка, гемодиализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. За пациентами с нарушениями со стороны ЖКТ или желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе необходимо

тщательное наблюдение. В случае возникновения желудочно-кишечного кровотечения или язвы терапию препаратом Дексалгин® 25 следует отменить.

Клинически доказано, что одновременное применение декскетопрофена и препаратов низкомолекулярно, гепарина в профилактических дозах в послеоперационном периоде не изменяет показатели свертываемости. Тем не менее, при одновременном применении препарата Дексалгин® 25 с другими препаратами, влияющими на свертываемость крови, необходим тщательный медицинский контроль системы свертываемости крови.

Как и другие НПВС, Дексалгин® 25 может приводить к повышению концентрации креатинина и азота в плазме крови. Как и другие ингибиторы синтеза ПГ, Дексалгин® 25 может оказывать побочное действие на мочевыделительную систему, что может привести к развитию гломерулонефрита, интерстициального нефрита, папиллярного некроза, нефротического синдрома и острой почечной недостаточности.

Как и в случае применения других НПВС, на фоне терапии препаратом Дексалгин® 25 может наблюдаться небольшое преходящее повышение некоторых печеночных показателей, а также значительное повышение активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови. При этом контроль функции печени и почек необходим у лиц пожилого возраста. В случае значительного повышения соответствующих показателей Дексалгин® 25 следует отменить.

Как и другие НПВС, декскетопрофен может маскировать симптомы инфекционных заболеваний. В случае обнаружения признаков инфекции или ухудшения самочувствия на фоне терапии препаратом Дексалгин® 25 пациенту необходимо сразу обратиться к врачу.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. В связи с возможным головокружением и сонливостью в период приема препарата Дексалгин® 25 способность к концентрации внимания и быстрота психомоторных реакций у пациентов могут снижаться, поэтому в первый час после приема препарата. Поэтому в период лечения препаратом Дексалгин® 25 следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. По 10 табл. в контурной ячейковой упаковке (белая непрозрачная ПВХ-пленка/фольга алюминиевая). По 1 блистеру в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Декскетопрофен* (Dexketoprofen*)

 **Синонимы**

Дексалгин®: р-р для в/в и в/м введ. (Berlin-Chemie AG/Menarini Group) 138
Дексалгин® 25: табл. п.п.о. (Berlin-Chemie AG/Menarini Group) 143

ДЖЕВТАНА® (JEVTANA®)

Кабазитаксел* 185

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 фл.

активное вещество:

кабазитаксела ацетона,
вый сольват (в пересче,
те на кабазитаксел). 60 мг

вспомогательные вещества: по,

лисорбат 80 (рН 3,5) — 1,56 г
1 мл концентрата содержит: 40 мг
кабазитаксела ацетонowego соль,
вата (в пересчете на кабазитак,
сел)

1 фл. с растворителем содержит:
этанол 96% — 573,3 мг; вода для
инъекций — до 4,5 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. Концентрат для приго-
товления раствора для инфузий —
прозрачная маслянистая жидкость
от желтого до коричневатого-желтого
цвета.

Растворитель — прозрачная бесцвет-
ная жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кабази-
таксел является противоопухолевым
средством, которое действует путем
разрушения клеточной сети микро-
трубочек. Кабазитаксел связывается с
тубулином, способствует сборке тубу-
лина в микротрубочки и одновременно
ингибирует их разборку. Это при-
водит к стабилизации микротрубочек,
что в итоге ингибирует митотическую
и интерфазную активность клетки.

Кабазитаксел продемонстрировал
широкий спектр противоопухолевой
активности в отношении поздних
стадий опухолей человека, ксенот,
рансантированных мышам. Каба-
зитаксел активен в отношении чувствительных к доцетакселу опухолей.
Кроме этого, кабазитаксел показал
активность в отношении опухолевых
моделей, нечувствительных к химио-
терапии, включая доцетаксел.

Оценка эффективности и безопасно-
сти препарата Джевтана® в комбина-
ции с преднизолоном или преднизоло-
ном была проведена у пациентов с
гормонорезистентным метастатиче-
ским раком предстательной железы,
ранее получавших химиотерапию с



конц. для приготовл. р-ра д/инф.
40 мг/мл [с р-лем], пач. картон. 1
Джевтана®

включением доцетаксела (в общей
сложности — 755 пациентов).

Больные получали кабазитаксел в
дозе 25 мг/м² в/в каждые 3 нед в течение
максимум 10 циклов в сочетании
с ежедневным приемом внутрь пред-
низона или преднизолона в дозе 10
мг/сут. В группе сравнения пациенты
получали митоксантрон в дозе 12
мг/м² в/в каждые 3 нед в сочетании с
ежедневным приемом внутрь пред-
низона или преднизолона в дозе 10
мг/сут.

Общая выживаемость была более
продолжительной в группе кабази-
таксела с 30% снижением риска смер-
ти в сравнении с группой митоксант-
рона (медиана выживаемости — 15,1
(14,1–16,3) и 12,7 (11,6–13,7) мес со-
ответственно).

Наблюдалось увеличение продолжи-
тельности выживаемости до прогрес-
сирования заболевания в группе пре-
парата Джевтана® по сравнению с
группой митоксантрона 2,8 (2,4–3,0)
мес против 1,4 (1,4–1,7) мес соответ-
ственно.

Имелась достоверно большая частота
ремиссий заболевания, составляю-
щая 14,4% у пациентов, получавших

препарат Джевтана®, по сравнению с 4,4% у пациентов в группе митоксанта, рона.

Не было статистически значимых различий в обеих группах в отношении прогрессирования боли или ремиссии боли.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Популяционный анализ фармакокинетических показателей проводился у 170 пациентов, включая пациентов с метастатическими солидными опухолями, метастатическим раком молочной железы и метастатическим раком предстательной железы. Эти пациенты получали дозы кабазитаксела в диапазоне 10–30 мг/м² ежедневно или каждые 3 нед.

Абсорбция. После однокласовой в/в инфузии кабазитаксела в дозе 25 мг/м² у пациентов с метастатическим раком предстательной железы $C_{\max}$ кабазитаксела в плазме крови достигалась к концу однокласовой инфузии, среднее значение $C_{\max}$ составляло 226 нг/мл. Среднее значение AUC составляло 991 нг·ч/мл.

У пациентов с метастатическими солидными опухолями не наблюдалось больших отклонений в дозопропорциональности концентраций кабазитаксела в плазме крови в диапазоне доз 10–30 мг/м².

Распределение. V_{ss} составлял 4870 л (2640 л/м² — для пациентов с медианой площади поверхности тела, составляющей 1,84 м²). *In vitro* связь кабазитаксела с человеческими сывороточными белками составляла 89–92% и была ненасыщаемой до концентрации 50000 нг/мл, которая превышает $C_{\max}$, наблюдавшуюся при клиническом применении препарата. Кабазитаксел, главным образом, связывается с сывороточным альбумином (82%) и липопротеидами. *In vitro* в человеческой крови соотношение концентрации в крови и концентрации в плазме крови находится в диапазоне 0,9–0,99, что ука-

зывает на одинаковое распределение кабазитаксела в крови и плазме крови.

Исследования на животных показали, что кабазитаксел и его метаболиты экскретируются в грудное молоко, а кабазитаксел проникает через плацентарный барьер.

Метаболизм. Кабазитаксел интенсивно метаболизируется в печени ($\geq 95\%$), главным образом, с помощью изофермента CYP3A4 (80–90%). Кабазитаксел является основным соединением, циркулирующим в плазме крови. Помимо него в плазме крови было идентифицировано 7 метаболитов (включая 3 активных, образующихся в результате O-деметилирования). Концентрация в плазме крови главного из них составляет 5% от концентрации в плазме крови неизмененного кабазитаксела. Около 20 метаболитов кабазитаксела выводятся почками (с мочой) и кишечником (с калом).

Потенциальный риск ингибирования кабазитакселем в клинически значимых концентрациях печеночного метаболизма возможен в отношении препаратов, которые, главным образом, являются субстратами изофермента CYP3A. Однако отсутствует какой-либо потенциальный риск ингибирования метаболизма препаратов, которые являются субстратами других изоферментов CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1 и 2D6), а также отсутствует потенциальный риск ингибирования кабазитакселем метаболизма препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP1A, CYP2C9 и CYP3A.

Мощные индукторы или ингибиторы изофермента CYP3A могут изменять плазменные концентрации кабазитаксела в плазме крови, т.к. кабазитаксел в основном метаболизируется с помощью изофермента CYP3A.

Преднизолон или преднизон, применяемые в дозе 10 мг/сут, не изменяют фармакокинетику кабазитаксела.

In vitro кабазитаксел не ингибирует белки множественной резистентности к химиотерапевтическим препаратам (MRP1 и MRP2). Кабазитаксел ингибирует транспорт Р-гликоп, ротенина (*P-gP*) (субстраты — дигоксин, винбластин) и белков резистентности к химиотерапевтическим препаратам при раке молочной железы (BCRP) (субстрат — метотрексат) в концентрациях, в 38 раз превышающих концентрации, наблюдаемые в клинических условиях. Поэтому риск взаимодействия кабазитаксела в дозе 25 мг/м² с субстратами MRP, (*P-gP*) и BCRP *in vivo* маловероятен.

Выведение. После однокласовой в/в инфузии ¹⁴C-кабазитаксела (меченного радиоизотопом кабазитаксела) в дозе 25 мг/м² онкологическим больным приблизительно 80% введенной дозы выводится в течение 2 нед. Кабазитаксел, главным образом, выводится из организма через кишечник (с калом) в виде многочисленных метаболитов (76% дозы); в то время как почечная экскреция кабазитаксела и его метаболитов составляет менее 4% от введенной дозы (2,3% введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде).

Кабазитаксел имеет высокий плазменный клиренс, составляющий 48,5 л/ч (26,44 л/ч/м² — у пациентов с площадью поверхности тела, составляющей 1,84 м²), и длительный T_{1/2}, составляющий 95 ч.

Специальные группы больных

Больные пожилого возраста. При популяционном анализе фармакокинетических данных пациентов в возрасте 65 лет и старше не наблюдалось какого-либо влияния возраста на фармакокинетику кабазитаксела.

Пациенты детского возраста. Безопасность и эффективность препарата Джевтана® у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Печеночная недостаточность. Официальных фармакокинетиче-

ских исследований у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось. Однако в связи с тем, что кабазитаксел выводится из организма в основном метаболическим путем, у пациентов с печеночной недостаточностью можно ожидать увеличения системной экспозиции кабазитаксела.

Почечная недостаточность. Кабазитаксел незначительно выводится почками (2,3% от дозы). Никаких официальных фармакокинетических исследований кабазитаксела у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Однако популяционный фармакокинетический анализ, проведенный по данным 170 пациентов, в составе которых было 14 пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (С_л креатинина — в пределах 30–50 мл/мин) и 59 пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (С_л креатинина 50–80 мл/мин), показал, что почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести не оказывала существенного влияния на фармакокинетику кабазитаксела.

ПОКАЗАНИЯ. Гормонорезистентный метастатический рак предстательной железы у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном или преднизолоном).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелые реакции гиперчувствительности на кабазитаксел или другие таксаны, или вспомогательные вещества препарата (полисорбат 80) в анамнезе;
- количество нейтрофилов в периферической крови — <1500/мм³;
- печеночная недостаточность (билирубин — >1×ВГН, АСТ и/или АЛТ — >1,5×ВГН);
- одновременная вакцинация вакциной к желтой лихорадке (см. «Взаимодействие»);

- беременность и период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью: пациенты с почечной недостаточностью средней степени тяжести (С₁ креатинина — 30–50 мл/мин) (ограниченность клинических данных по применению препарата, та), тяжелой почечной недостаточностью (С₁ креатинина — <30 мл/мин), терминальной стадией почечной недостаточности (отсутствие клинических данных по применению препарата, та) (требуется тщательный медицинский контроль во время лечения); пациенты с содержанием гемоглобина в периферической крови <10 г/дл; пациенты с состояниями или заболеваниями, которые делают их предрасположенными к развитию нейтропении и/или увеличению осложнений при продолжительной нейтропении (возраст старше 65 лет, низкие показатели общего состояния, низкая масса тела, предшествующие эпизоды фебрильной нейтропении; предшествующая интенсивная лучевая терапия, другие серьезные сопутствующие заболевания) (требуется тщательный медицинский контроль во время лечения, возможно профилактическое введение гранулоцитарного колониеestimulating фактора (Г-КСФ).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Применение препарата Джевтана® должно проводиться только в специализированных онкологических отделениях под наблюдением врача, имеющего специальную подготовку по противоопухолевой химиотерапии. В отделении должны быть необходимые условия и медикаменты для оказания помощи при возникновении реакций гиперчувствительности, таких как снижение АД и бронхоспазм.

Премедикация

Для уменьшения риска развития и тяжести реакций гиперчувствительности перед введением препарата,

та Джевтана® проводится премедикация следующими вводимыми в/в ЛС:

- антигистаминные средства (дексхлорфенирамин — 5 мг или дифенгидрамин — 25 мг, или аналогичный препарат в эквивалентных дозах);
- ГКС (дексаметазон — 8 мг или эквивалентные дозы другого ГКС);
- блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (ранитидин или аналогичный препарат в эквивалентных дозах).

Рекомендуется профилактическое применение противорвотных средств внутрь или (при необходимости) внутривенно.

Режим дозирования

Рекомендованная доза препарата Джевтана® составляет 25 мг/м², которая вводится путем однократной в/в инфузии каждые 3 нед в комбинации с приемом внутрь преднизолона (или преднизона) 10 мг ежедневно в течение всего периода лечения препаратом Джевтана®.

Коррекция вводимой дозы

Рекомендуемые изменения вводимой дозы из-за развития неблагоприятных реакций у пациентов, получающих препарат Джевтана®

Неблагоприятные реакции	Изменение вводимой дозы
Длительная (более 1 нед) нейтропения ≥3-й степени тяжести, несмотря на применение соответствующего лечения, включая введение Г-КСФ	Отсрочка следующего цикла лечения до восстановления количества нейтрофилов в периферической крови до более 1500 клеток/мм ³ , затем — снижение дозы в последующих циклах с 25 до 20 мг/м ²
Фебрильная нейтропения или нейтропеническая инфекция	Отсрочка следующего цикла лечения до уменьшения или разрешения фебрильной нейтропении и до восстановления количества нейтрофилов в периферической крови до более 1500 клеток/мм ³ , затем — снижение дозы в последующих циклах с 25 до 20 мг/м ² .

Неблагоприятные реакции	Изменение вводимой дозы
Диарея ≥ 3 -й степени тяжести или упорно продолжающаяся диарея, несмотря на проведение соответствующей терапии и восполнение потерь жидкости и электролитов	Отсрочка следующего цикла лечения до уменьшения или разрешения диареи, затем — снижение дозы в последующих циклах с 25 до 20 мг/м ²
Периферическая нейропатия ≥ 2 -й степени тяжести	Отсрочка лечения до уменьшения симптомов, затем — снижение дозы в последующих циклах с 25 до 20 мг/м ²

Если у пациента продолжают возникать какие-либо из указанных выше реакций при введении препарата в дозе 20 мг/м², лечение препаратом Джевтана® следует прекратить.

Особые группы пациентов

Дети и подростки до 18 лет. Безопасность и эффективность препарата Джевтана® у детей и подростков до 18 лет в настоящее время не установлены.

Пациенты пожилого возраста. Не требуется специальной коррекции режима дозирования при применении препарата Джевтана® у пациентов пожилого возраста.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Препарат Джевтана® интенсивно метаболизируется в печени. В качестве меры предосторожности препарат Джевтана® не должен применяться у пациентов с печеночной недостаточностью (сывороточная концентрация билирубина — $>1 \times \text{ВГН}$, АСТ и/или АЛТ — $>1,5 \times \text{ВГН}$).

Пациенты с почечной недостаточностью. Джевтана® выводится почками в минимальной степени. У пациентов с легкой почечной недостаточностью (С_л креатинина: 50–60 мл/мин) коррекция режима дозирования не требуется. Данные по применению препарата у пациентов с почечной недо-

статочностью средней степени тяжести (С_л креатинина 30–50 мл/мин) ограничены, а у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (С_л креатинина — <30 мл/мин) и терминальной стадией почечной недостаточности — отсутствуют. Поэтому лечение таких пациентов следует проводить с осторожностью и под тщательным медицинским контролем во время лечения.

Способ введения

В/в инфузия

Во время введения инфузионного раствора кабазитаксела следует использовать вставленный с системой для в/в инфузий фильтр с номинальным диаметром пор 0,22 мкм. Препарат Джевтана®, концентрат для приготовления раствора для инфузий, перед добавлением в инфузионный раствор следует всегда разводить прилагаемым растворителем.

Препарат Джевтана® не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами и растворами, за исключением 5% раствора декстрозы и 0,9% раствора натрия хлорида. Препарат Джевтана® содержит в своем составе полисорбат 80, который, как известно, увеличивает скорость экстракции ди-(2-этилгексил) фталата из ПВХ. В связи с этим нельзя использовать контейнеры для инфузионных жидкостей из ПВХ и наборы для проведения инфузий из полиуретана для приготовления и введения инфузионного раствора кабазитаксела.

Приготовление раствора для инфузий и обращение с препаратом

Как и при работе с другими противоопухолевыми препаратами, следует соблюдать осторожность и использовать перчатки при работе с препаратом Джевтана® и при приготовлении его инфузионного раствора.

Если раствор препарата Джевтана® на любом этапе работы с ним попал на кожу, следует немедленно и тщательно промыть ее водой с мылом, при по-

Д

падании на слизистые оболочки, — только водой.

Работать с препаратом Джевтана® должен только персонал, владеющий навыками обращения с цитотоксическими препаратами.

Беременные женщины не должны работать с этим препаратом.

Приготовление раствора для инфузий проводится в асептических условиях в 2 этапа.

Этап 1. Первоначальное разведение препарата Джевтана®, концентрат для приготовления раствора для инфузий, прилагающимся растворителем:

, достать флакон концентрата Джевтана® и прилагающийся к нему растворитель. В случае хранения надлежащим образом препарат должен быть прозрачным;

, извлечь все содержимое прилагающегося растворителя с помощью шприца, частично наклонив флакон, и ввести во флакон с концентратом Джевтана®. Для максимального уменьшения пенообразования при введении через иглу во флакон с концентратом растворителя направлять иглу на внутреннюю стенку флакона и вводить растворитель медленно;

, удалить шприц и иглу и перемешать содержимое флакона приблизитель, но в течение 45 с, осторожно неоднократно переворачивая флакон, до получения прозрачного и гомогенного раствора;

, выдержать полученный раствор в течение нескольких минут (приблизительно в течение 5 мин) и затем проверить раствор на гомогенность и прозрачность. В течение этого времени в норме возможно сохранение небольшого количества пены.

Получившаяся в результате смесь имеет концентрацию кабазитакса 10 мг/мл (извлекаемый объем составляет 6 мл). Она должна быть не, медленно дополнительно разведена

для получения раствора для инфузий (см. этап 2).

Этап 2. Приготовление раствора для инфузий:

, извлечь необходимое количество первоначально разведенного препарата Джевтана® (10 мг/мл кабазитакса) с помощью градуированного шприца (из-за возможности содержания во флаконе пены вводить иглу шприца во время извлечения раствора в середину пробки флакона) и ввести его в стерильный контейнер с инфузионным раствором (кроме контейнера из ПВХ), содержащий 5% раствор декстрозы или 0,9% раствор натрия хлорида. Концентрация инфузионного раствора кабазитакса должна быть от 0,1 до 0,26 мг/мл. Для введения предписанной дозы может потребоваться более одного флакона первоначально разведенного раствора;

, извлечь шприц и перемешать содержимое инфузионного контейнера или флакона вручную покачивающими движениями.

Как и все другие растворы для парентерального введения, получившийся в результате раствор должен быть визуально осмотрен перед применением. Раствор, в котором содержатся преципитаты, вводить пациенту нельзя, и его следует утилизировать в соответствии с национальными требованиями по утилизации таких веществ.

Инфузионный раствор Джевтана® должен вводиться немедленно. Однако при специальных условиях (см. ниже) время его хранения может быть более продолжительным.

Неиспользованный препарат или расходные материалы должны утилизироваться в соответствии с национальными требованиями по утилизации таких веществ.

Условия хранения разведенного раствора

Стабильность первоначально разведенного концентрата прилагающимся,

ся растворителем. После первоначального разведения препарата Джевтана® прикладываемся растворителем, получившаяся в результате смесь концентрат-растворитель остается химически и физически стабильной в течение 1 ч при хранении при обычной температуре (15–30 °C). С микробиологической точки зрения смесь концентрат-растворитель должна использоваться немедленно после приготовления. Если она не использована немедленно после приготовления, то ответственность за время и условия ее хранения несет пользователь. Обычно ее не следует хранить более 24 ч при температуре 2–8 °C, при условии, что разведение было проведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Стабильность окончательно разведенного раствора в инфузионной емкости. После окончательного разведения в инфузионной емкости/флаконе химическая и физическая стабильность раствора была продемонстрирована в течение 8 ч при комнатной температуре (включая 1-часовую инфузию) и в течение 48 ч при хранении в холодильнике.

С микробиологической точки зрения инфузионный раствор должен вводиться немедленно после приготовления. Если он не введен немедленно после приготовления, то ответственность за время и условия его хранения несет пользователь. Обычно его не следует хранить более 24 ч при температуре 2–8 °C при условии, что разведение было проведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

В связи с тем, что инфузионный раствор является супернасыщенным, он может со временем кристаллизоваться. В этом случае раствор вводится не должен и должен быть утилизирован в соответствии с национальными требованиями по утилизации таких веществ.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Безопасность препарата Джевтана® в комбинации с преднизолоном или преднизолоном оценивалась у 371 пациента с гормонорезистентным раком предстательной железы.

Медиана полученных пациентами циклов препарата Джевтана® составила 6 циклов. Очень часто встречающимися (≥10 %) неблагоприятными побочными реакциями (НПР) всех степеней тяжести были: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, слабость, тошнота, рвота, запор, астения, абдоминальные боли, гематурия, боли в позвоночнике, артралгия, анорексия, пирексия, одышка, кашель и алопеция. Часто встречающимися (≥5%) неблагоприятными реакциями ≥3-й степени тяжести при применении препарата Джевтана® были нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея, периферическая нейропатия (включая периферическую сенсорную и моторную нейропатию), слабость и астения.

Прекращение лечения вследствие развития НПР имело место у 68 пациентов (18,3%), получавших препарат Джевтана®. Наиболее часто встречающейся неблагоприятной реакцией, приводящей к прекращению лечения препаратом Джевтана®, была нейтропения.

Ниже представлены НПР, классифицированные в соответствии с терминами системно-органной классификации Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и градациями частоты возникновения НПР ВОЗ. В пределах каждой группы по частоте встречаемости НПР, они даны в порядке уменьшения их серьезности. Тяжесть НПР классифицировалась в соответствии с Общепринятыми терминологическими критериями для неблагоприятных явлений (CTCAE 4.0) (степень тяжести — ≥3

= ≥ 3). Использовались следующие градации частоты возникновения НПР: очень часто — ≥ 10 %; часто — ≥ 1 и < 10 %; нечасто — $\geq 0,1$ и < 1 %; редко — $\geq 0,01$ и $< 0,1$ %; очень редко — $< 0,01$ %; неизвестная частота (по имеющимся данным определить частоту встречаемости НПР не представляется возможным).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — септический шок (все случаи ≥ 3 -й степени тяжести); сепсис (все случаи ≥ 3 -й степени тяжести); целлюлит, инфекции моче, выводящих путей всех степеней тяжести; грипп; цистит; инфекции верхних дыхательных путей; герпес зoster; кандидамикоз; нечасто — целлюлит ≥ 3 -й степени тяжести, цистит ≥ 3 -й степени тяжести.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто — нейтропения всех степеней тяжести, включая нейтропению с клиническими проявлениями ≥ 3 -й степени тяжести; анемия всех степеней тяжести; лейкопения всех степеней тяжести; тромбоцитопения; часто — фебрильная нейтропения, тромбоцитопения ≥ 3 -й степени тяжести. Нейтропения, ческие инфекции, нейтропенический сепсис и септический шок в некоторых случаях приводили к смертельному исходу. Было показано, что применение Г-КСФ уменьшает частоту возникновения и тяжесть нейтропении.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто — реакции гиперчувствительности, в т.ч. и тяжелые реакции, такие как генерализованная сыпь/эритема, снижение АД и бронхоспазм.

Нарушения со стороны обмена веществ: очень часто — анорексия; часто — обезвоживание всех степеней тяжести, гипергликемия, гипокалиемия; нечасто — анорексия ≥ 3 -й степени тяжести, гипергликемия ≥ 3 -й сте-

пени тяжести, гипокалиемия ≥ 3 -й степени тяжести.

Нарушения психики: часто — беспомощность, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто — дисгевзия (извращение вкуса); часто — периферическая сенсорная нейропатия (парестезия, дисгевзия, гипестезия) и периферическая моторная нейропатия; головноекружение, головная боль, летаргия, ишиас; нечасто — периферическая нейропатия ≥ 3 -й степени тяжести; периферическая сенсорная нейропатия ≥ 3 -й степени тяжести, летаргия ≥ 3 -й степени тяжести, ишиас ≥ 3 степени тяжести.

Нарушения со стороны органов зрения: часто — конъюнктивит, усиленное слезоотделение.

Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: часто — звон в ушах, вертиго (чувство отклонения или кружения собственного тела или окружающих предметов).

Нарушения со стороны сердца: часто — мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий), тахикардия; нечасто — мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) ≥ 3 -й степени тяжести. При приеме кабезитаксела наблюдались случаи развития сердечной недостаточности (у двух пациентов (0,5%). Один пациент в группе кабезитаксела умер от сердечной недостаточности. Наблюдались фатальные фибрилляция желудочков у 1 пациента (0,3%) и остановка сердца у 2 пациентов (0,5%). Однако ни один из этих случаев не был расценен исследователями, как связанный с кабезитакселем.

Нарушения со стороны сосудов: часто — снижение/повышение АД, тромбоз глубоких вен всех степеней тяжести, ортостатическая гипотония, приливы крови к коже лица с чувством жара, гиперемия; нечасто — сниже-

ние/повышение АД ≥ 3 -й степени тяжести, ортостатическая гипотония ≥ 3 -й степени тяжести.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто — одышка, кашель; часто — одышка ≥ 3 -й степени тяжести, боль в ротовой полости и полости глотки, пневмония всех степеней тяжести.

Нарушения со стороны ЖКТ: очень часто — диарея, тошнота, рвота, запор, абдоминальные боли; часто — диарея ≥ 3 -й степени тяжести, тошнота, рвота ≥ 3 -й степени тяжести, запор ≥ 3 -й степени тяжести, абдоминальные боли ≥ 3 -й степени тяжести, диспепсия, боли в эпигастриальной области, геморрой, желудочно-пищеводная рефлюксная болезнь, кровотечение из прямой кишки, сухость во рту, вздутие живота; нечасто — кровотечение из прямой кишки ≥ 3 -й степени тяжести, сухость во рту ≥ 3 -й степени тяжести, вздутие живота ≥ 3 -й степени тяжести.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — алопеция; часто — сухость кожи, эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто — боли в позвоночнике, артралгия; часто — боли в позвоночнике ≥ 3 -й степени тяжести, артралгия ≥ 3 -й степени тяжести, боли в конечностях всех степеней тяжести, мышечные спазмы, миалгия, мышечные, но-скелетные боли в области грудной клетки, боли по боковым поверхностям туловища; нечасто — миалгия ≥ 3 -й степени тяжести, мышечно-скелетные боли в области грудной клетки ≥ 3 -й степени тяжести, боли по боковым поверхностям туловища ≥ 3 -й степени тяжести.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто — гематурия; часто — острая почечная недостаточность всех степеней тяжести,

почечная недостаточность всех степеней тяжести; дизурия; почечная колика; гематурия ≥ 3 -й степени тяжести; поллакиурия; гидронефроз; задержка мочи; недержание мочи; обструкция мочеточников всех степеней тяжести; нечасто — почечная колика ≥ 3 -й степени тяжести, поллакиурия ≥ 3 -й степени тяжести, гидронефроз ≥ 3 -й степени тяжести, задержка мочи ≥ 3 -й степени тяжести.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто — боли в области малого таза; нечасто — боли в области малого таза ≥ 3 -й степени тяжести.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — слабость, астения, пирексия; часто — слабость ≥ 3 -й степени тяжести; астения ≥ 3 -й степени тяжести; пирексия ≥ 3 -й степени тяжести; периферические отеки; воспаление слизистых оболочек; боли всех степеней тяжести; боли в грудной клетке; отеки; озноб; недомогание; нечасто — периферические отеки ≥ 3 -й степени тяжести, воспаление слизистых оболочек ≥ 3 -й степени тяжести, боли в грудной клетке ≥ 3 -й степени тяжести, отеки ≥ 3 -й степени тяжести.

Лабораторные и инструментальные данные: часто — снижение массы тела, увеличение активности АСТ; нечасто — увеличение сывороточной концентрации билирубина, увеличение активности АЛТ.

Другие специальные группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. Из 371 пациента, получавших препарат Джевтана® в исследовании по лечению рака предстательной железы, 240 пациентов были в возрасте 65 лет и старше, из них 70 пациентов — старше 75-летнего возраста. Следующие неблагоприятные реакции, встречались на $\geq 5\%$ чаще у пациентов в возрасте 65 лет и старше по

сравнению с пациентами более молодого возраста: слабость, нейтропения с клиническими проявлениями, астенция, пирексия, головокружение, инфекции мочевыводящих путей и обезвоживание.

Частота следующих неблагоприятных явлений ≥ 3 -й степени тяжести была выше у пациентов старше 65-летнего возраста по сравнению с пациентами более молодого возраста: нейтропения по результатам лабораторных анализов, нейтропения с клиническими проявлениями и фебрильная нейтропения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не проводилось официальных исследований по изучению взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

In vitro исследования показали, что кабазитаксел преимущественно метаболизируется с помощью изофермента CYP3A (80–90 %) и ингибирует изофермент CYP3A.

Ингибиторы изофермента CYP3A

Хотя не проводилось официальных исследований по изучению лекарственного взаимодействия, при одновременном применении кабазитаксела с мощными ингибиторами изофермента CYP3A (такими как кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нефинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол) ожидается повышение концентрации кабазитаксела в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного применения кабазитаксела и мощных ингибиторов изофермента CYP3A. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кабазитаксела и умеренных ингибиторов изофермента CYP3A.

Индукторы изофермента CYP3A

Хотя не проводилось официальных исследований по лекарственному взаимодействию, при одновременном применении кабазитаксела с мощными индукторами изофермента

CYP3A (такими как фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал) ожидается снижение концентрации кабазитаксела в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного применения кабазитаксела и мощных индукторов изофермента CYP3A. Кроме этого пациенты, получающие кабазитаксел, должны воздерживаться от приема препаратов травы зверобоя.

Преднизолон/преднизон

Преднизолон/преднизон, принимаемые по 10 мг ежедневно, не оказывают влияния на фармакокинетику кабазитаксела.

Варфарин

Кабазитаксел не ингибирует *in vitro* главный путь биотрансформации варфарина в 7-гидроксиварфарин, который осуществляется с помощью изофермента CYP2C9. Поэтому не ожидается какого-либо фармакокинетического взаимодействия кабазитаксела и варфарина *in vivo*.

Вакцинации

Применение живых вакцин или ослабленных живых вакцин у пациентов со сниженным в результате лечения химиотерапевтическими препаратами иммунитетом может приводить к развитию серьезных или фатальных инфекций. Следует избегать вакцинации живыми ослабленными вакцинами у пациентов, получающих лечение кабазитакселом. Убитые или инактивированные вакцины применять можно; однако реакция организма на такие вакцины может быть менее выраженной.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* можно ожидать — усиления дозозависимых побочных эффектов, таких как симптомы подавления костного мозга, кровотечения и нарушения со стороны ЖКТ.

Лечение: антитоксический кабазитаксел не известен. В случае передозировки пациент должен быть помещен в специализированный стационар.

лизированное отделение под тщательное медицинское наблюдение. После того, как станет известно о передозировке, пациенты должны как можно скорее, начать получать Г-КСФ. Также следует проводить другое симптоматическое лечение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Реакции гиперчувствительности*

Все пациенты перед введением препарата Джевтана® должны получать премедикацию (см. «Режим дозирования и способ применения»).

Пациенты должны тщательно наблюдать за предметом развития реакций гиперчувствительности, особенно во время первых нескольких минут после начала инфузии кабазитаксела, поэтому необходимо иметь все необходимое оборудование и ЛС для оказания неотложной помощи при снижении АД или развитии бронхоспазма. Могут развиваться тяжелые реакции, такие как генерализованная сыпь/эритема, снижение АД и бронхоспазм. При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности требуется немедленное прекращение инфузии кабазитаксела и проведение необходимого лечения. Пациентам, имевшим в анамнезе тяжелую реакцию гиперчувствительности, нельзя проводить повторное введение препарата Джевтана®.

Риск нейтропении

В соответствии с рекомендациями Американского общества клинической онкологии и/или современными утвержденными руководствами для уменьшения риска возникновения или лечения нейтропенических осложнений (фебрильная нейтропения, продолжительная нейтропения или нейтропеническая инфекция) пациенты, получающие препарат Джевтана®, могут с профилактической целью получать Г-КСФ. Следует рассмотреть вопрос о первичной профилактике нейтропении

с помощью Г-КСФ у пациентов высокого риска (возраст старше 65 лет, плохое общее состояние, предшествующие эпизоды фебрильной нейтропении, интенсивная предшествующая лучевая терапия, пониженное питание, или другие серьезные сопутствующие заболевания), которые делают пациентов предрасположенными к увеличению осложнений при продолжительной нейтропении. Было показано, что применение Г-КСФ уменьшает частоту возникновения и тяжесть нейтропении.

Нейтропения является наиболее частой встречающейся неблагоприятной реакцией при применении препарата Джевтана®. Во время первого цикла (цикл 1) лечения и перед каждым новым циклом лечения требуется еженедельный контроль количества форменных элементов крови (общий анализ крови) для того, чтобы при необходимости уменьшить дозу в следующем цикле.

При развитии фебрильной нейтропении или продолжительной нейтропении, несмотря на проводимое соответствующее лечение, лечение кабазитакселом может быть продолжено только после повышения количества нейтрофилов в периферической крови до $\geq 1500/\text{мм}^3$.

Риск тошноты, рвоты, диареи и обезвоживания

Если у пациентов развивается диарея после введения препарата Джевтана®, им следует проводить лечение обычными применяемыми противодиарейными препаратами. Следует принять соответствующие меры по восстановлению потерь жидкости и определению и коррекции электролитного состава сыворотки крови, особенно концентрации ионов калия. Диарея может чаще развиваться у пациентов, получивших ранее абдоминально-пельвикальную лучевую терапию. Обезвоживание чаще развивается у пациентов 65 лет и старше.

Д

При развитии диареи 3-й степени тяжести может потребоваться отсрочка следующего цикла лечения или уменьшение дозы (см. «Режим дозирования и способ применения»). Если у пациента наблюдается тошнота и рвота, возможно применение противорвотных средств.

Периферическая нейропатия

У пациентов, получавших кабази, таксел, наблюдались случаи периферической нейропатии, периферической сенсорной нейропатии (парестезия, дизестезия) и периферической моторной нейропатии. Пациентам, получающим кабазитаксел, следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего лечащего врача о развившихся у них симптомах нейропатии, таких как боль, чувство жжения, покалывание, онемение. Врач должен оценивать наличие или усиление симптомов нейропатии перед каждым циклом лечения. Введение кабазитаксела должно быть отложено до уменьшения симптомов. При персистирующей периферической нейропатии ≥ 2 -й степени тяжести доза кабазитаксела должна быть снижена с 25 до 20 мг/м².

Риск развития почечной недостаточности

Сообщалось о нарушениях функции почек в сочетании с сепсисом, тяжелым обезвоживанием вследствие диареи и рвоты и обструктивной уропатии. Наблюдалось развитие почечной недостаточности, включая случаи со смертельным исходом. Следует принимать соответствующие меры для выявления причины и проводить интенсивную терапию пациентов с развивающейся почечной недостаточностью. Следует мониторировать функцию почек.

При лечении кабазитакселом следует проводить адекватную гидратацию пациента. Пациенту следует рекомендовать немедленно сообщать о любых изменениях в объеме выде-

ляемой за сутки мочи. Следует определять содержание креатинина перед лечением, при каждом исследовании общего анализа крови и в случае сообщения пациента об изменении выделения мочи. В случае развития почечной недостаточности ≥ 3 -й степени тяжести лечение кабазитакселом должно быть прекращено.

Риск развития нарушений ритма сердца

Сообщалось о развитии нарушений ритма сердца, наиболее часто мерцательной аритмии и тахикардии.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста 65 лет и старше могут быть более предрасположены к некоторым неблагоприятным реакциям, включая нейтропению и фебрильную нейтропению.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Лечение препаратом Джевтана® противопоказано, т.к. кабазитаксел интенсивно метаболизируется в печени, и при печеночной недостаточности возможно увеличение концентраций кабазитаксела в крови.

Пациенты с анемией

Рекомендуется с осторожностью применять кабазитаксел у пациентов с содержанием гемоглобина в периферической крови < 10 г/дл и следует проводить соответствующие лечебные мероприятия, направленные на повышение концентрации гемоглобина в периферической крови.

Репродуктивная функция

Вследствие возможных неблагоприятных эффектов на мужские гаметы и возможного поступления препарата в семенную жидкость, пациенты, получающие кабазитаксел, и их сексуальные партнерши должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения и в течение 6 мес после введения последней

дозы кабазитаксела. В связи с возможным поступлением кабазитаксела в семенную жидкость, мужчины, получающие кабазитаксел, во время лечения должны предотвращать контакт эякулята с тканями другого человека.

Пациентам, которым планируется лечение кабазитакселем, рекомендует, ся провести криоконсервацию спермы перед началом лечения.

Лекарственные взаимодействия

Одновременное с кабазитакселем применения мощных ингибиторов и индукторов изофермента CYP3A следует избегать, т.к. они могут соответственно увеличивать или уменьшать плазменную концентрацию кабазитаксела.

Вспомогательные вещества

В состав прилагающегося растворителя входит этанол, что следует учитывать при применении препарата у пациентов с алкоголизмом, а также у пациентов высокого риска (пациентов с заболеваниями печени и эпилепсией).

Влияние способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций во время лечения.

ФОРМА ВЫПУСКА. Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл (в комплекте с растворителем).

По 1,5 мл препарата во флаконе из прозрачного стекла (тип I), укупоренном пробкой из хлорбутила, обжатой алюминиевым колпачком, закрытым сверху защитной пластмассовой крышечкой типа «flip-off».

По 4,5 мл растворителя во флаконе из прозрачного стекла (тип I), укупоренном пробкой из хлорбутила, обжатой алюминиевым колпачком, закрытым сверху защитной пластмассовой крышечкой типа «flip-off».

По 1 флакону с препаратом и 1 флакону с растворителем помещают в прозрачную пластиковую упаковку. По 1 пластиковой упаковке помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

Доцетаксел* (Docetaxel*)

Синонимы

Таксотер®: конц. для р-ра д/инф. (Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп») 337

Железа (III) гидроксид дексран (Ferric (III) hydroxide dextrane)

Синонимы

Феррум Лек®: р-р для в/м введ. (Сандоз ЗАО) 361

Железа (III) гидроксид полимальтозат (Ferric (III) hydroxide polymaltosate)

Синонимы

Мальтофер®: капли для приема внутрь, р-р для в/м введ., р-р для приема внутрь, сироп, табл. жев. (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company) 214
Феррум Лек®: сироп, табл. жев. (Сандоз ЗАО) 361

**Железа (III) гидроксид
полимальтозат +
Фолиевая кислота*
(Ferric (III) hydroxide
polymaltosate + Folic acid)**

📁 *Синонимы*

Мальтофер® Фол: табл.
жев. (Takeda Pharmaceuticals
Limited Liability Company). 222

**Железа (III) гидроксид
сахарозный комплекс
(Ferric (III) hydroxide
sacharose complex)**

📁 *Синонимы*

Ликферр100®: р-р для в/в
введ. (Сотекс ФармФирма). 208

**Железа карбоксимальтозат
(Ferric carboxymaltosate)**

📁 *Синонимы*

Феринжент®: р-р для в/в
введ. (Takeda Pharmaceuticals
Limited Liability Company). 356

**Железа сульфат +
Аскорбиновая кислота*
(Ferrous sulfate +
Ascorbic acid*)**

📁 *Синонимы*

Сорбифер Дурулес: табл.
п.о. (EGIS Pharmaceuticals PLC). 335

ЗАЛДИАР (ZALDIAR)

Парацетамол* + Трамадол*
дол*. 298

STADA CIS (Россия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые обо/
лочкой 1 табл.
активные вещества:
трамадола гидрохлорид . . . 37,5 мг
парацетамол. 325 мг

вспомогательные вещества:
МКЦ; крахмал прежелатинизированный; крахмал натрия гликоляты; крахмал кукурузный; вода очищенная; магния стеарат
оболочка: Opadry® светло-желтый (YS-1-6382-G) (гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 400 (макрогол), краситель железа оксид желтый, полисорбат); воск карнаубский

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Таблетки: светло-желтые,

продолговатой формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой, на изломе почти белого цвета. На таблетке гравиурка: на одной стороне — «Т 5», на другой — логотип компании «Грюненталь».

ФАРМАКОДИНАМИКА. Залдиар является комбинированным лекарственным препаратом, содержащим трамадол и парацетамол.

Трамадол — опиоидный синтетический анальгетик, обладает болеутоляющим действием, является агонистом опиатных рецепторов. Обладает центральным действием и действием



на спинной мозг (способствует откритию K^+ и Ca^{2+} каналов, вызывает гиперполяризацию мембран и тормозит проведение болевых импульсов), усиливает действие седативных средств. Активирует опиатные рецепторы (μ -, δ -, κ -) на пре- и постсинаптических мембранах афферентных волокон ноцицептивной системы в головном мозге и ЖКТ.

Парацетамол — обладает обезболивающим и жаропонижающим действием. Блокирует циклооксигеназу в ЦНС, воздействуя на центры боли и терморегуляции. Не вызывает раздражения слизистой желудка и кишечника, не оказывает влияния на водно-солевой обмен, поскольку не воздействует на синтез ПГ в периферических тканях. Благодаря парацетамолу наступает быстрое обезболивание, в то время как трамадол обеспечивает пролонгированный эффект.

Синергизм анальгетического действия двух активных веществ снижает риск возникновения побочных эффектов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь препарат быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. Всасывание трамадола происходит медленнее, чем парацетамола. Трамадол метаболизируется в печени путем N- и O-деметилирования с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Выявлено 11 метаболитов, из которых моно-O-десметилтрамадол (M_1) обладает фармакологической активностью. Среднее $T_{1/2}$ для метаболита трамадола составляет 4,7–5,1 ч, для парацетамола — 2–3 ч. $C_{\max}$ в плазме крови парацетамола достигается в течение 1 ч и не изменяется при совместном применении с трамадолом. Биодоступность трамадола составляет примерно 75%, при повторном приеме увеличивается до 90%. Связывание с белками плазмы — около 20%, V_d — около 0,9 л/кг. Относитель-

но небольшая часть (до 20%) парацетамола связывается с белками плазмы. Трамадол (около 30%) и его метаболиты (около 60%) выводятся из организма преимущественно через почки. Парацетамол преимущественно метаболизируется в печени. Парацетамол и его конъюгаты выделяются почками.

ПОКАЗАНИЯ

- болевой синдром (средней и сильной интенсивности различной этиологии, в т.ч. воспалительного, травматического, сосудистого происхождения);
- обезболивание при проведении болезненных диагностических или терапевтических мероприятий.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активным компонентам или вспомогательным веществам препарата;
- острая интоксикация алкоголем или препаратами, угнетающими ЦНС, снотворными, наркотическими анальгетиками и психотропными препаратами;
- одновременное применение ингибиторов МАО (и 2 нед после их отмены);
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (Cl креатинина менее 10 мл/мин);
- эпилепсия, не контролируемая лечением;
- синдром отмены наркотиков;
- детский возраст (до 14 лет).

С осторожностью: пациенты в состоянии шока, черепно-мозговая травма, внутричерепная гипертензия, склонность к судорожному синдрому (пациенты, больные эпилепсией, контролируемой терапевтически — только по жизненным показаниям), спутанность сознания неизвестной этиологии, нарушение респираторной функции, одновременное применение психотропных и других болеутоляющих средств центрального действия,

средств местной анестезии, заболевания желчевыводящих путей; доброкачественные гипербилирубинемии, вирусный гепатит, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, алкогольное поражение печени, алкоголизм, наркомания, на фоне болей в брюшной полости неясного генеза (острый живот), пожилой возраст (старше 75 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Не следует применять во время беременности и в период кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Залдиар применяется под наблюдением врача, режим дозирования и продолжительность лечения подбираются индивидуально, в зависимости от выраженности болевого синдрома и чувствительности больного. Не следует назначать препарат свыше срока, оправданного с терапевтической точки зрения.

Для взрослых и детей старше 14 лет рекомендованная начальная разовая доза составляет 1–2 табл., интервал между приемами препарата — не менее 6 ч. Применяют вне зависимости от приема пищи, проглатывают целиком (нельзя разламывать или жевать), запивая жидкостью. Максимальная суточная доза — 8 табл. (300 мг трамадола и 2,6 г парацетамола).

Если пациент забыл принять очередную таблетку, то следующая принимается, как рекомендовано врачом. Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить пропущенный прием препарата!

У пожилых пациентов (в возрасте 75 лет и более) могут быть использованы обычные дозы. Однако в связи с возможностью замедленного выведения, интервал между приемами препарата может быть увеличен.

У пациентов с почечной недостаточностью (С_л креатинина от 10 до 30

мл/мин). Прием препарата должен проводиться при соблюдении 12-часовых интервалов между приемами. Так как трамадол очень медленно выводится при проведении гемодиализа или гемофильтрации, постдиализное применение для поддержания анальгезирующего действия обычно не требуется.

У больных с тяжелым нарушением функции печени препарат не применяют. При умеренном нарушении функции печени следует увеличить интервал между приемами препарата. Риск, связанный с передозировкой парацетамола, выше у больных с болезнью печени алкогольной этиологии.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Аллергические реакции:* крапивница, зуд, отек Квинке, экзантема, буллезная сыпь.

Со стороны нервной системы: потливость, головокружение, головная боль, слабость, повышенная утомляемость, заторможенность, парадоксальная стимуляция ЦНС (нервозность, ажитация, тревожность, тремор, спазмы мышц, эйфория, эмоциональная лабильность, галлюцинации), сонливость, нарушение сна, спутанность сознания, нарушение координации движения, судороги центрального генеза (при одновременном назначении антипсихотических средств), депрессия, амнезия, нарушение когнитивной функции, парестезии, неустойчивость походки.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, тошнота, рвота, метеоризм, абдоминальные боли, запор, диарея, затруднение при глотании; повышение активности печеночных ферментов, как правило, без развития желтухи.

Со стороны ССС: тахикардия, ортостатическая гипотензия, синкопе, коллапс.

Со стороны эндокринной системы: ги, погликемия, вплоть до гипогликемии, чаской комы.

Со стороны мочевыделительной системы: затруднение мочеиспускания, дизурия, задержка мочи. При длительном приеме в дозах, значительных превышающих рекомендации, — нефротоксичность (интерстициальный нефрит, папиллярный некроз).

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, вкуса.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ.

Со стороны кожных покровов: мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны органов кроветворения: сульфгемоглобинемия. При длительном приеме в дозах, значительно превышающих рекомендованные, — апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз.

Прочие: нарушение менструального цикла.

При длительном применении — развитие лекарственной зависимости. При резкой отмене — синдром отмены.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Совместное применение с опиоидными агонистами, ми-антагонистами (бупренорфин, налбуфин, пентазоцин) не рекомендует, ся, т.к. анальгетический эффект снижается в результате конкурирующего действия на рецепторы и возникает риск синдрома отмены. При терапии препаратом совместно с другими ЛС, которые оказывают угнетающее влияние на ЦНС (например снотворные средства или транквилизаторы), а так же при одновременном приеме алкоголя побочные эффекты, характерные для трамадола, могут быть более выражены.

Индукторы микросомального окисления (в т.ч. карбамазепин, фенито,

ин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) уменьшают анальгетический эффект и его длительность. Налоксон активирует дыхание, устраняя анальгезию.

Длительное использование барбитуратов снижает эффективность парацетамола. Этанол способствует развитию острого панкреатита.

Длительное совместное использование парацетамола и других нестероидных противовоспалительных препаратов повышает риск развития анальгетической нефропатии и почечного папиллярного некроза, наступления терминальной стадии почечной недостаточности. Одновременное длительное назначение парацетамола в высоких дозах и салицилатов повышает риск развития рака почки или мочевого пузыря.

Дифлунизал повышает концентрацию в плазме крови парацетамола на 50% — риск развития гепатотоксичности.

Сопутствующее применение со средствами, понижающими эпилептический порог, например селективными ингибиторами захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами, нейролептиками, может увеличивать опасность возникновения судорог. Препараты, ингибирующие CYP3A4, такие как кетоконазол и эритромицин, могут замедлять метаболизм трамадола (N-деметилирование) и активного O-деметилированного метаболита.

Хинидин повышает концентрацию в плазме крови трамадола и снижает концентрацию M₁-метаболита за счет конкурентного ингибирования изоэнзима CYP2D6.

Ингибиторы микросомального окисления (циметидин) снижают риск гепатотоксического действия.

Скорость всасывания парацетамола может быть увеличена при приеме метоклопрамида или домперидона и снижена колестирамином.

Препарат при приеме в течение длительного времени усиливает эффект непрямых антикоагулянтов (варфарин и другие кумарины), что увеличивает риск кровотечений.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В случае острой передозировки препарата Залдиар, симптомы могут включать признаки и симптомы передозировки трамадола и/или парацетамола.

Симптомы передозировки трамадола: миоз, рвота, коллапс, кома, судороги, депрессия дыхательного центра, апноэ.

Симптомы передозировки парацетамола: (острая передозировка развивается через 6–14 ч после приема парацетамола, хроническая — через 2–4 сут в случае превышения дозы).

Симптомы острой передозировки: диарея, снижение аппетита.

Симптомы хронической передозировки: отек мозга, гипокоагуляция, развитие ДВС-синдрома, гипогликемия, метаболический ацидоз, аритмия, коллапс; редко нарушение функции печени развивается молниеносно и может осложняться почечной недостаточностью (почечный тубулярный некроз).

Лечение. Применяются обычные меры экстренной помощи. Рекомендуются промывание желудка и прием энтеросорбентов (активированный уголь, полифепан), поддержание функций ССС, обеспечение проходимости дыхательных путей. Для обратимости угнетения дыхания, как синдрома передозировки трамадола, применяется налоксон. Судороги, появляющиеся при токсических дозировках, могут быть устранены диазепамом. Трамадол минимально выводится из сыворотки крови путем гемодиализа или гемифiltrации, поэтому проведение только данных мероприятий для терапии передозировки является неэффективным.

При появлении симптомов передозировки парацетамола: введение донаторов SH-групп и предшественников синтеза глутатиона-метионина через 8–9 ч после передозировки и N-ацетилцистеина — через 12 ч. Необходимо в проведении дополнительных мероприятий (дальнейшее введение метионина, в/в введение N-ацетилцистеина) определяется в зависимости от концентрации парацетамола в крови, а также от времени, прошедшего после его приема.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациенты должны быть информированы о необходимости соблюдения режима дозирования и не применять без консультации врача другие препараты, содержащие трамадол или парацетамол.

При длительном неконтролируемом применении могут появиться симптомы зависимости: раздражительность, фобии, нервозность, нарушения сна, психомоторная активность, тремор, дискомфорт в области желудка или кишечника. У пациентов, имеющих склонность к злоупотреблению ЛС или возникновению зависимости, лечение должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением в течение короткого периода.

В период лечения препаратом запрещается принимать алкоголь. Риск развития повреждений печени возрастает у больных с алкогольным гепатозом.

Во время длительного лечения необходимо контролировать картины периферической крови и функционального состояния печени.

Во время лечения препаратом Залдиар следует воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

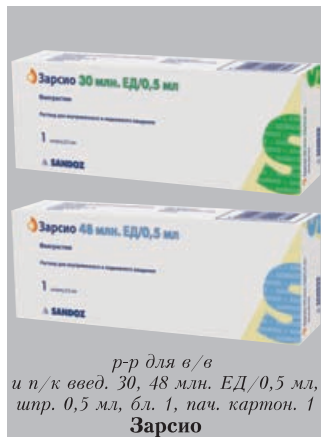
ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые оболочкой. В блистере из полипропилена/полипропилена или полипропилена/фольги алюминиевой, ПВХ/фольги алюминиевой 10 шт. 1, 2, 3 или 5 контурных упаковок (блистеров) в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЗАРСИО (ZARCIO)

Филграстим* 367

Сандоз ЗАО (Россия)



р-р для в/в
и п/к введ. 30, 48 млн. ЕД/0,5 мл,
шпр. 0,5 мл, бл. 1, пач. картон. 1
Зарсио

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и подкожного введения 1 шприц (0,5 мл)

активное вещество:

филграстим ... 30 млн ЕД (0,3 мг)
48 млн ЕД (0,48 мг)

вспомогательные вещества: глутаминовая кислота — 0,736 мг; сорбитол — 25 мг; полисорбат 80 — 0,02 мг; натрия гидроксид —

q.s. до pH; вода для инъекций — до 0,5 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный или желтоватого цвета раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Филграстим — высокоочищенный негликозилированный белок, состоящий из 175 аминокислот, или рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (р-ч Г-КСФ). Он вырабатывается штаммом K12 *Escherichia coli*, в геном которой методами генной инженерии введен ген гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) человека. Человеческий Г-КСФ регулирует продукцию и высвобождение нейтрофилов из костного мозга в периферическую кровь. Применение филграстима сопровождается значительным увеличением числа нейтрофилов в сосудистом русле в течение 24 ч, а также небольшим увеличением числа моноцитов. В отдельных случаях также отмечается увеличение числа эозинофилов и базофилов, однако у части пациентов эозинофилия и базофилия может присутствовать до начала лечения. Увеличение числа нейтрофилов при применении филграстима в диапазоне рекомендованных доз носит дозозависимый характер. Высвобождающиеся нейтрофилы обладают нормальной или повышенной функциональной активностью, что подтверждается при проведении тестов хемотаксиса и фагоцитоза. По окончании терапии число нейтрофилов в периферической крови снижается на 50% в течение 1–2 дней и возвращается к нормальному значению в течение последующих 1–7 дней. Так же, как и другие факторы стимуляции гемопоэза, в исследованиях *in vitro* показано, что Г-КСФ обладает способностью стимулировать клетки эндотелия, поскольку они имеют специфические

рецепторы к Г-КСФ. В то же время установлено, что Г-КСФ является индуктором ангиогенеза эндотелия, льных клеток сосудов и ускоряет транспорт нейтрофилов через эндотелий сосудов. Применение филгра, стима у больных, получающих цитотоксические лекарственные препараты, сопровождается значительным снижением частоты, выраженности и продолжительности нейтропении и фебрильной нейтропении и позволяет применять антибиотики в более низких дозах по сравнению с больными, получающими только цитотоксическую химиотерапию. Снижает необходимость и длительность стационарного лечения у больных после индукционной химиотерапии миелолейкоза или миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга. Частота случаев повышения температуры тела не снижалась у больных после миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга.

Применение препарата Зарсио как в монотерапии, так и после химиотерапии, мобилизует выход гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток. Аутологичную или аллогенную трансплантацию периферических стволовых клеток крови (ПСКК) проводят после терапии большими дозами цитостатиков либо вместо трансплантата костного мозга, либо в дополнение к ней. Трансплантация ПСКК также может назначаться после (высокодозной) миелосупрессивной цитотоксической терапии. Применение ПСКК, мобилизованных с помощью препарата Зарсио, ускоряет восстановление кроветворения, уменьшает выраженность и продолжительность тромбоцитопении, снижает риск геморрагических осложнений и потребность в переливании тромбоцитарной массы после миело,

супрессивной или миелоаблативной терапии.

Применение препарата Зарсио у детей и взрослых с тяжелой врожденной нейтропенией (периодической, идиопатической) стимулирует устойчивое увеличение числа активных нейтрофилов в периферической крови и снижение частоты инфекционных и других осложнений.

Применение препарата Зарсио у больных ВИЧ инфекцией поддерживает число нейтрофилов в пределах нормальных значений, что позволяет соблюдать необходимый режим дозирования антиретровирусных препаратов и средств миелосупрессивной терапии. Признаков увеличения репликация ВИЧ при применении препарата Зарсио не отмечено.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. V_d в системном кровотоке — около 150 мл/кг. При п/к и в/в введении в рекомендованных дозах концентрация филгра, стима в плазме крови сохраняется выше 10 нг/мл в течение 8–16 ч; и отмечена прямая линейная зависимость между введенной дозой филгра, стима и его концентрацией в плазме крови.

Выведение филгра, стима не имеет линейной зависимости, скорость выведения препарата снижается при увеличении дозы препарата. Основной путь выведения филгра, стима осуществляется с участием нейтрофилов, при этом клиренс увеличивается при более высоких дозах препарата. Скорость выведения филгра, стима повышается при повторном применении препарата до тех пор, пока растет число нейтрофилов. $T_{1/2}$ филгра, стима после однократного п/к введения составляет от 2,7 ч (1 млн ЕД/кг, 10 мкг/кг) до 5,7 ч (0,25 млн ЕД/кг, 2,5 мкг/кг) и через 7 дней применения составляет 8,5 и 14 ч соответственно.

Длительная терапия филгра, стимом более 28 дней у больных после ауто,

логичной трансплантации костного мозга не сопровождалась кумуляцией препарата и имела сопоставимые значения $T_{1/2}$.

ПОКАЗАНИЯ

- сокращение продолжительности нейтропении и частоты фебрильной нейтропении у больных, получающих цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественного новообразования (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластических синдромов), а также сокращение продолжительности нейтропении у больных, получающих миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга, что считается фактором повышенного риска длительной тяжелой нейтропении. Эффективность и безопасность филграстима сопоставимы при проведении цитотоксической химиотерапии у детей и взрослых;
- мобилизация периферических стволовых клеток (ПСКК), в т.ч. после миелосупрессивной терапии, а также мобилизация периферических стволовых клеток у здоровых доноров (аллогенные ПСКК);
- наследственная периодическая или идиопатическая нейтропения у взрослых и детей (с абсолютным числом нейтрофилов $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее), при указании в анамнезе на тяжелые рецидивирующие инфекции, длительное лечение филграстимом показано для увеличения числа нейтрофилов и для снижения частоты и продолжительности нежелательных эффектов, связанных с инфекционными осложнениями;
- профилактика бактериальных инфекций и лечение стойкой нейтропении (абсолютное число нейтрофилов, равное $1 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции при неэффективности других способов лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату или его компонентам в анамнезе;
- повышенная чувствительность к альбумину и компонентам крови в анамнезе в случаях добавления альбумина в растворы для внутривенных инфузий;
- наследственная непереносимость фруктозы (содержит сорбитол);
- тяжелая наследственная нейтропения (синдром Костманна) с цитогенетическими нарушениями и аутоиммунная нейтропения;
- использование с целью увеличения доз цитотоксических химиотерапевтических препаратов выше рекомендованных;
- одновременная лучевая или химиотерапия;
- терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН);
- период новорожденности.

С осторожностью: миелодиспластический синдром; хронический миелолейкоз; вторичный острый миелобластный лейкоз (пациенты в возрасте до 55 лет, без цитогенетических аномалий); превышение надира (числа лейкоцитов в анализе крови $>50 \cdot 10^9/\text{л}$, для мобилизации ПСКК — $>70 \cdot 10^9/\text{л}$); пациенты, которые получают высокие дозы препаратов химиотерапии по поводу злокачественных новообразований (риск усиления токсических эффектов); одновременное применение однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических препаратов (риск тяжелой тромбоцитопении и анемии); больные со значительным сниженным количеством миелоидных клеток-предшественников (менее $2 \cdot 10^6 \text{ CD34}^+$ клеток/кг — применение недостаточно изучено); тромбоцитопения (число тромбоцитов в анализе крови — менее $100000/\text{мм}^3$); сплено-мегалия (риск разрыва селезенки); инфильтративное поражение легких (риск развития/прогрессирования

инфильтративной пневмонии); серпо, видно-клеточная болезнь, нейтропения, обусловленная поражением костного мозга инфекционного генеза или опухолевыми новообразованиями (лимфома) (эффективность монотерапии не установлена).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данные о применении филграстима в период беременности ограничены. Имеются указания, свидетельствующие о возможном прохождении филграстима через плацентарный барьер. В исследованиях на животных применение филграстима не сопровождалось тератогенным воздействием. Отмечена повышенная частота выкидышей, однако аномалий развития плода не отмечалось.

При назначении филграстима беременным следует внимательно оценивать соотношение польза-риск, сопоставив ожидаемый терапевтический эффект для матери с возможным риском для плода.

Не установлено, проникает ли филграстим в грудное молоко. Поэтому при необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в, н/к.

Терапия препаратом Зарсио может проводиться при взаимодействии с врачами онкологического центра, которые имеют опыт применения препарата, содержащего Г-КСФ, а также опыт лечения больных с гематологическими заболеваниями, в лечебном учреждении, где имеется необходимое диагностическое оборудование.

Процедуры мобилизации и афереза должны проводиться при взаимодействии со специалистами центра онкологии-гематологии, имеющими надлежащий опыт работы в данной области и возможность необходимого мо-

ниторинга клеток-предшественников гемопоэза.

Препарат Зарсио выпускается в следующих дозах: 30 млн ЕД/0,5 мл (0,3 мг) и 48 млн ЕД/0,5 мл (0,48 мг).

Цитотоксическая химиотерапия. Рекомендуемая суточная доза препарата Зарсио составляет 0,5 млн ЕД/кг (0,005 мг/кг).

Первую дозу препарата следует вводить не ранее чем через 24 ч после курса цитотоксической химиотерапии.

Препарат Зарсио вводят ежедневно до тех пор, пока общее число нейтрофилов в клиническом анализе крови не превысит ожидаемый nadir и не достигнет нормальных значений. После химиотерапии по поводу солидных опухолей, лимфом и лимфолейкоза продолжительность лечения до достижения указанных значений составляет до 14 дней. После индукционной и консолидационной терапии острого миелоидного лейкоза сроки лечения могут быть значительно увеличены (до 38 дней) и определяться в зависимости от вида, дозы и схемы применявшейся цитотоксической химиотерапии.

У пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию, преходящее увеличение числа нейтрофилов обычно наблюдается через 1–2 дня после начала лечения препаратом Зарсио. Тем не менее, для достижения стабильного терапевтического эффекта необходимо продолжать терапию препаратом Зарсио до тех пор, пока число нейтрофилов не превысит ожидаемый nadir и не достигнет нормальных значений. Не рекомендуется преждевременно отменять лечение препаратом до перехода числа нейтрофилов через nadir.

Больные, получающие миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга. Рекомендуемая начальная доза препарата Зарсио — 1 млн ЕД/кг (0,010 мг)/сут.

Первую дозу Зарсио следует вводить не ранее чем через 24 ч после проведения цитотоксической химиотерапии, и не позже чем через 24 ч после трансплантации костного мозга.

Корректировка дозы. После максимального снижения числа нейтрофилов (надира) суточную дозу препарата Зарсио необходимо скорректировать в зависимости от изменения числа нейтрофилов следующим образом.

Подбор дозы препарата Зарсио в ответ на достижение надир. При АЧН $>1 \cdot 10^9$ /л в течение 3 дней подряд, дозу необходимо снизить до 0,5 млн ЕД/кг/сут (0,005 мг/кг/сут); при АЧН $>1 \cdot 10^9$ /л в течение 3 последующих дней подряд препарат необходимо отменить. Если во время лечения АЧН снижается до $<1 \cdot 10^9$ /л, дозу препарата Зарсио вновь увеличивают в соответствии с вышеприведенной схемой.

Мобилизация ПСКК. Больные, получающие миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансплантацией ПСКК. Для мобилизации ПСКК при применении препарата Зарсио в качестве монотерапии рекомендуемая доза составляет 1 млн ЕД/кг (0,010 мг/кг)/сут в течение 5–7 дней подряд. Проводят 1–2 сеанса лейкофереза на 5-й и 6-й день. В некоторых случаях дополнительно проводят 1 сеанс лейкофереза. Не следует уменьшать дозу препарата Зарсио до завершения лейкофереза.

Для мобилизации ПСКК после миелосупрессивной химиотерапии рекомендуемая доза препарата Зарсио составляет 0,5 млн ЕД/кг (0,005 мг/кг)/сут ежедневно, начиная с первого дня после завершения курса химиотерапии и до тех пор, пока количество нейтрофилов не перейдет ожидаемый надир и не достигнет нормы. Лейкоферез следует проводить в течение периода возрастания АЧН с

$<0,5 \cdot 10^9$ /л до $>5 \cdot 10^9$ /л. Больным, не получавшим интенсивную химиотерапию, проводят 1 сеанс лейкофереза. В отдельных случаях рекомендуется проводить дополнительные сеансы лейкофереза.

Здоровые доноры перед аллогенной трансплантацией ПСКК. Для мобилизации ПСКК перед аллогенной трансплантацией ПСКК у здоровых доноров рекомендуемая доза препарата Зарсио составляет 1 млн ЕД/кг (0,010 мг/кг)/сут п/к в течение 4–5 дней подряд. Лейкоферез проводят с 5-го дня и при необходимости продолжают до 6-го дня с целью получения $4 \cdot 10^6$ CD34+ клеток/кг.

Тяжелая хроническая нейтропения (ТХН). Рекомендуемая начальная доза 1,2 млн ЕД/кг (0,012 мг/кг)/сут однократно или дробными дозами.

Идиопатическая и периодическая нейтропения. Рекомендуемая начальная доза 0,5 млн ЕД/кг (0,005 мг/кг)/сут однократно или дробными дозами.

Подбор дозы препарата. Препарат Зарсио вводят ежедневно до достижения и стабильного превышения показателя количества нейтрофилов $1,5 \cdot 10^9$. После достижения терапевтического эффекта определяют минимальную эффективную дозу для поддержания этого уровня. Для поддержания нужного количества нейтрофилов требуется длительное ежедневное введение препарата. Через 1–2 нед лечения начальную дозу можно удвоить или наполовину уменьшить в зависимости от эффективности терапии. Впоследствии каждые 1–2 нед проводят индивидуальную коррекцию дозы для поддержания среднего количества нейтрофилов в диапазоне от $1,5 \cdot 10^9$ /л до $10 \cdot 10^9$ /л. У больных с тяжелыми инфекциями можно применить схему с более быстрым увеличением дозы. У 97% больных, положительно реагирующих на лечение, полный терапевтический эффект наблюдается при назна-

чении доз до 24 мг/кг/сут. Суточная доза Зарсио не должна превышать 24 мг/кг.

ВИЧ-инфекция

Восстановление числа нейтрофилов. Рекомендуемая начальная доза препарата Зарсио — 0,1 млн ЕД/кг (0,001 мг/кг)/сут с увеличением дозы максимум до 0,4 млн ЕД/кг (0,004 мг/кг) до нормализации числа нейтрофилов (АЧН $>2 \cdot 10^9$ /л). Нормализация числа нейтрофилов обычно наступает через 2 дня. В редких случаях ($<10\%$ пациентов) для восстановления числа нейтрофилов доза препарата может быть увеличена до 1 млн ЕД/кг (0,010 мг/кг)/сут.

Поддержание нормального числа нейтрофилов. После достижения терапевтического эффекта поддерживающая доза — 0,3 мг/сут 2–3 раза в неделю по альтернирующей схеме (через день). Впоследствии может потребоваться индивидуальная коррекция дозы и длительное назначение препарата для поддержания среднего числа нейтрофилов $>2 \cdot 10^9$ /л.

Особые категории больных

Больные с нарушениями функции почек/печени. Коррекция дозы не требуется у пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, т.к. их фармакокинетические и фармакодинамические показатели оказались сходными с таковыми здоровых добровольцев.

Дети с ТХН и злокачественными новообразованиями. При применении в детской практике у больных с ТХН и онкологическими заболеваниями профиль безопасности Зарсио не отличался от такового у взрослых. Рекомендации по дозированию для больных детского возраста такие же, как для взрослых, получающих миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию.

Пожилые пациенты. В связи с ограниченным числом больных пожилого возраста в клинических исследованиях,

особые рекомендации по применению препарата Зарсио у больных пожилого возраста отсутствуют. Данные дополнительных исследований у данной категории больных не проводились.

Способ введения

Цитотоксическая химиотерапия.

Препарат Зарсио применяют в виде п/к инъекций или в/в инфузий в течение 30 мин 1 раз в день. Дополнительные указания по разведению препарата в 5% растворе (50 мг/мл) декстрозы для в/в введения приведены в разделе «Особые указания». В большинстве случаев предпочтителен п/к путь введения. При в/в введении однократной дозы продолжительность эффекта препарата может сокращаться. Клиническая значимость этих данных в отношении применения многократных доз препарата не установлена. Выбор способа введения зависит от особенностей конкретной клинической ситуации и определяется для каждого больного индивидуально.

Больные, получающие миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга. Препарат Зарсио разводят в 20 мл 5% (50 мг/мл) раствора декстрозы и применяют в виде короткой в/в инфузии в течение 30 мин либо длительной п/к или в/в инфузии в течение 24 ч. Дополнительные указания по разведению препарата в 5% растворе (50 мг/мл) декстрозы для в/в инфузий приведены в разделе «Особые указания».

Мобилизация ПСКК

П/к введение. Для мобилизации ПСКК пациентам, которым проводят миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансплантацией ПСКК, препарат Зарсио может также вводиться в виде длительной п/к инфузии в течение 24 ч. Перед инфузией препарат разводят в 20 мл 5% (50 мг/мл) раствора декстрозы. До,

полнительные указания по разведке, нию препарата в 5% растворе (50 мг/мл) декстрозы для инфузий при, ведены в разделе «Особые указания».

ТХН/ВИЧ-инфекция

П/к введение. Начальная доза — 0,1–0,4 млн ЕД (0,001–0,004 мг/кг) однократно, до нормализации числа нейтрофилов (обычно в течение 2 дней). После достижения терапевтического эффекта поддерживающая доза — 30 млн ЕД (0,3 мг)/сут через день. В дальнейшем может потребоваться индивидуальная коррекция дозы и длительная терапия препарата, том Зарсио для поддержания числа нейтрофилов $>2 \cdot 10^9/\text{л}$.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Представленные ниже побочные эффекты распределены в соответствии с классификацией органов и систем и по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена, исходя из имеющихся данных).

Со стороны иммунной системы: очень редко (у пациентов) и нечасто (у доноров перед мобилизацией ПСКК) — реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, кожную сыпь, крапивницу, ангионевротический отек, одышку и снижение АД.

Со стороны органов кроветворения: очень часто — анемия, спленомегалия (прогрессирующая в ряде случаев), у доноров перед мобилизацией ПСКК — лейкоцитоз ($>50 \cdot 10^9/\text{л}$) и транзиторная тромбоцитопения ($<100 \cdot 10^9/\text{л}$) — как следствие фармакологического действия филграстима; часто — тромбоцитопения, спленомегалия (бессимптомная, у доноров и пациентов); нечасто — нарушение функции селезенки; очень редко — разрыв селезенки.

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль.

Со стороны CCC: нечасто — транзиторное снижение АД; редко — сосудистые нарушения, в т.ч. веноокклюзионная болезнь и увеличение ОЦК.

Со стороны органов дыхания: очень часто — носовое кровотечение; очень редко — отек легких, интерстициальная пневмония, инфильтраты в легких; у доноров — кровохарканье, легочное кровотечение, одышка, гипоксемия.

Со стороны кожи и ее придатков: часто — васкулит (при длительном применении), алоpecia, сыпь; очень редко — синдром Свита (острый фебрильный дерматоз, связь с приемом филграстима не установлена).

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто — боли в костях, суставах и мышцах (слабые или умеренные, у доноров — транзиторные); часто — боли в костях, суставах и мышцах (тяжелые), остеопороз, артралгия; нечасто (у доноров) и очень редко (у пациентов) — обострение ревматоидного артрита.

Со стороны системы пищеварения: часто — диарея, гепатомегалия.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — гематурия, протенинурия; очень редко — дизурия.

Лабораторные показатели: очень часто (у пациентов) и часто (у доноров) — обратимое, дозозависимое, слабое или умеренное повышение активности ЩФ, ЛДГ, у пациентов — глутамилтрансферазы, гиперурикемия, снижение концентрации глюкозы в крови (умеренное, обратимое); нечасто у доноров — обратимое, слабое повышение активности АСТ и мочевой кислоты.

Прочие: часто — боль в месте инъекции, повышенная утомляемость, реакции в месте инъекции (менее чем у 2% больных с ТХН).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Безопасность и эффективность введения пре-

парата Зарсио в тот же день, что и ми, елосупрессивных цитотоксических химиопрепаратов, не установлены. Ввиду чувствительности быстро де, лящихся миелоидных клеток к мие, лосупрессивной цитотоксической химиотерапии назначать препарат Зарсио в интервале за 24 ч до или по, сле введения этих препаратов не ре, комендуется. При одновременном назначении препарата Зарсио и фто, рурацила, тяжесть нейтропении мо, жет усиливаться. Возможное взаимо, действие с другими гемопоэтически, ми факторами роста и цитокинами неизвестно. Учитывая, что литий стимулирует высвобождение нейтро, филов, возможно усиление действия препарата Зарсио при комбиниро, ванном назначении, но такие иссле, дования не проводились.

Вследствие фармацевтической несо, вместимости препарат Зарсио нельзя смешивать с раствором натрия хло, рида 0,9%.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Симптомы пер, редозировки филграстима не установ, лены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение препаратом Зарсио должно проводи, ться только под контролем онколога или гематолога, имеющих опыт при, менения Г-КСФ, при наличии необхо, димых диагностических возможно, стей. Процедуры мобилизации и афе, реза клеток должны проводиться в он, кологическом или гематологическом центре, имеющем опыт работы в этой области и возможность адекватного мониторинга клеток-предшественни, ков гемопоэза.

Цитотоксическая химиотерапия

Рост злокачественных клеток. В свя, зи с тем, что Г-КСФ может стимули, ровать рост миелоидных клеток *in vit- ro*, рекомендуется учитывать следую, щую информацию:

, безопасность и эффективность при, менения препарата Зарсио у больных с миелодиспластическим синдромом

(МДС) и хроническим миелолейко, зом не установлены. Поэтому при указанных заболеваниях применение препарата Зарсио не показано. Осо, бое внимание необходимо при прове, дении дифференциального диагноза между бласттрансформацией хрони, ческого миелолейкоза и острым мие, лолейкозом;

, поскольку данные о безопасности и эффективности препарата Зарсио для больных с вторичным острым ми, елоцитарным лейкозом (ОМЛ) огра, ничены, препарат Зарсио следует на, значать с осторожностью.

, безопасность и эффективность пре, парата Зарсио, впервые назначенно, го больным с ОМЛ в возрасте до 55 лет без патогенетических аномалий [t(8; 21), t(15; 17) и *inv*(16)], не уста, новлены.

Лейкоцитоз. Количество лейкоцитов в крови достигает или превышает $100 \cdot 10^9/\text{л}$ менее чем у 5% больных, полу, чавших суточную дозу препарата Зарсио более 0,3 млн ЕД/кг (0,0003 мг/кг). Нет сведений о каких-либо побочных эффектах, непосредствен, но обусловленных развитием лейко, цитоза такой степени тяжести. Одна, ко учитывая возможный риск, свя, занный с тяжелым лейкоцитозом, во время лечения препаратом Зарсио необходимо регулярно контролиро, вать число лейкоцитов. Если число лейкоцитов превысит $50 \cdot 10^9/\text{л}$ после достижения ожидаемого надира, сле, дует немедленно отменить препарат. Если препарат Зарсио применяется для мобилизации ПСКК, его необхо, димо отменить или сократить дозу при увеличении числа лейкоцитов до $>70 \cdot 10^9/\text{л}$.

Риск, связанный с повышением дозы проводимой химиотерапии. Следует соблюдать особую осторожность при лечении больных со злокачественны, ми новообразованиями, которые по, лучают высокие дозы препаратов хи, миотерапии, поскольку значимый до, полнительный эффект применения

высоких доз на исход заболевания не подтвержден, но высока вероятность более выраженного токсического воздействия на ЦНС, органы дыхания, нервную систему и кожу (см. инструкции по медицинскому применению применяемых химиотерапевтических препаратов).

Монотерапия препаратом Зарсио не предотвращает тромбоцитопению и анемию, обусловленные миелосупрессивной химиотерапией. В случае применения более высоких доз химиопрепаратов (например полные дозы в соответствии с назначенными схемами) риск тяжелой тромбоцитопении и анемии возрастает. Рекомендуется регулярно контролировать такие показатели клинического анализа крови, как гематокрит и число тромбоцитов. Особую осторожность следует соблюдать при применении однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических препаратов, которые могут вызывать тяжелую тромбоцитопению.

При применении препарата Зарсио для мобилизации ПСКК было выявлено уменьшение степени тяжести и продолжительности тромбоцитопении, обусловленной миелосупрессивной или миелоаблативной химиотерапией.

Другие меры предосторожности. Эффективность препарата Зарсио у больных со значительно сниженным количеством миелоидных клеток-предшественников не изучена. Препарат Зарсио повышает число нейтрофилов путем воздействия, прежде всего на клетки-предшественники нейтрофилов. Поэтому у больных со снижением числа клеток-предшественников (например в результате лечения интенсивной лучевой терапией или химиотерапией либо вследствие инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками) количество образующихся нейтрофилов может быть ниже.

Имеются данные о развитии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и летальных исходов у больных, получавших Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга.

Мобилизация ПСКК

Предшествующее лечение цитотоксическими средствами. У больных, которым ранее проводилась интенсивная миелосупрессивная терапия, на фоне применения препарата Зарсио для мобилизации ПСКК может не происходить увеличения числа ПСКК, достаточного до рекомендуемого минимального уровня ($>2 \cdot 10^6$ CD34+ клеток/кг) или повышения скорости восстановления тромбоцитов.

Некоторые цитотоксические средства обладают особой токсичностью в отношении клеток-предшественников гемопоэза и могут оказывать отрицательное воздействие на их мобилизацию. Длительное применение таких препаратов как мелфалан, карбоплатин или кармустин перед мобилизацией клеток-предшественников может привести к ухудшению результатов. Однако одновременное применение мелфалана, карбоплатина, на или кармустина с филграстимом эффективно при мобилизации ПСКК.

Если планируется трансплантация ПСКК, рекомендуется провести мобилизацию стволовых клеток на ранней стадии лечения больного. Особое внимание следует обратить на число клеток-предшественников, активированных у таких больных до применения препаратов химиотерапии в высоких дозах. Если результаты мобилизации в соответствии с вышеприведенными критериями недостаточны, следует рассмотреть применение альтернативных методов лечения, не требующих использования клеток-предшественников.

Оценка количества ПСКК. При оценке числа ПСКК, мобилизованных,

ных у больных на фоне применения препарата Зарсио, особое внимание следует уделить методу количественного определения. Результаты проточно-цитометрического анализа по количеству CD34+ клеток различаются в зависимости от выбранного метода, и поэтому нужно с осторожностью интерпретировать результаты, полученные при проведении исследований в разных лабораториях.

Статистический анализ показал, что существует сложная, но устойчивая взаимосвязь между числом введенных в реинфузию CD34+ клеток и скоростью восстановлению числа тромбоцитов после применения вышеуказанных доз препаратов химиотерапии. Минимальное количество ($>2 \cdot 10^6$ CD34+ клеток/кг) приводит к достаточному восстановлению гематологических показателей и рекомендовано на основании опубликованных данных. Количество CD34+ клеток, превосходящее указанное значение, сопровождается более быстрой нормализацией; если количество клеток не достигает данного уровня, восстановление показателей крови происходит медленнее.

Здоровые доноры перед проведением аллогенной трансплантации ПСКК. Мобилизация ПСКК не имеет непосредственного клинического результата для здоровых доноров и может проводиться исключительно с целью аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Мобилизация ПСКК может назначаться только донорам, которые соответствуют стандартным клиническим и лабораторным критериям по донорству стволовых клеток, с особым вниманием к гематологическим показателям и наличию инфекционных заболеваний.

Безопасность и эффективность применения препарата Зарсио у здоровых доноров в возрасте до 16 лет и старше 60 лет не изучалась.

Преходящая тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<100 \cdot 10^9$ /л) после назначения Зарсио и проведения лейкоафереза наблюдается у 35% доноров. Среди них отмечено 2 случая тромбоцитопении с количеством тромбоцитов $<50 \cdot 10^9$ /л после проведения лейкоафереза. Если требуется проведение более одного сеанса лейкоафереза, особенно тщательно следует контролировать состояние донора с количеством тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9$ /л; как правило, при количестве нейтрофилов до $75 \cdot 10^9$ /л аферез не рекомендуется.

Лейкоаферез не следует проводить донорам, принимающим антикоагулянты или имеющим нарушения гемостаза.

Следует отменить или снизить приемлемую дозу препарата Зарсио, если количество лейкоцитов увеличивается $>70 \cdot 10^9$ /л.

У доноров, получающих Г-КСФ для мобилизации ПСКК, следует регулярно контролировать все показатели клинического анализа крови до их нормализации.

У здоровых доноров, применявших Г-КСФ, отмечались случаи преходящих цитогенетических изменений. Значимость данных проявлений не известна.

Наблюдение за безопасностью применения препарата Зарсио у здоровых доноров продолжается. В настоящее время нельзя исключить риск развития злокачественного миелоидного клона у доноров. Медицинским центрам, проводящим процедуры афереза, рекомендуется осуществлять систематический контроль состояния доноров стволовых клеток в течение минимум 10 лет с целью мониторинга безопасности применения препарата Зарсио в отдаленный период.

Имеются сведения о частых, в основном бессимптомных случаях сплено-мегалии, а также об очень редких слу-

чаях разрыва селезенки у здоровых доноров и пациентов, принимавших Г-КСФ. Некоторые случаи разрыва селезенки сопровождались летальными исходами. В связи с этим необходимо тщательно контролировать размеры селезенки (при клиническом осмотре и методом УЗИ). Следует учитывать риск разрыва селезенки у доноров и/или больных при наличии у них болей в верхней левой части брюшной полости или верхней части плеча.

В постмаркетинговый период у здоровых доноров отмечены очень редкие случаи неблагоприятного влияния на органы дыхания (кровохаркание, легочное кровотечение, инфильтративные изменения в легких, одышка и гипоксия). При подозрении на наличие перечисленных симптомов необходимо рассмотреть целесообразность дальнейшего применения препарата и необходимость назначения соответствующего лечения.

Реципиенты аллогенных ПСКК, полученных при мобилизации, стимулированной препаратом Зарсио

Согласно имеющимся данным, иммунологическое взаимодействие аллогенного трансплантата ПСКК может быть связано с более высоким риском развития острой и хронической РТПХ при сравнении с трансплантацией костного мозга.

ТХН

Число клеток крови. Необходимо строго контролировать число тромбоцитов, особенно в течение первых недель терапии препаратом. Если у больного выявлена тромбоцитопения и число тромбоцитов на протяжении длительного времени составляет менее $100\,000/\text{мм}^3$, следует рассмотреть вопрос о кратковременной отмене Зарсио или уменьшении его дозы.

Возможны и другие изменения формулы крови, требующие тщательного контроля, в т.ч. анемия и преходящее

увеличение количества миелоидных клеток-предшественников.

Развитие острого лейкоза или МДС. Необходимо осуществлять своевременную диагностику ТХН и дифференцировать этот диагноз от других нарушений системы кроветворения, таких как апластическая анемия, МДС и миелолейкоз. До начала лечения следует провести общий клинический анализ с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, определить морфологию костного мозга и кариотип.

Во время клинических исследований у небольшого числа (приблизительно 3%) больных с ТХН, получавших филграстим, наблюдали МДС или лейкоз. Эти результаты получены только при наблюдении больных с врожденной нейтропенией. МДС и лейкоз — наиболее частые осложнения ТХН, и их связь с терапией филграстимом не определена. Примерно у 12% больных с исходно неизменными цитогенетическими показателями при повторном обследовании обнаруживали изменения, в т.ч. моноклонию в 7-й паре хромосом. Если у больного с ТХН проявляются цитогенетические нарушения, необходимо тщательно оценить соотношение степени риска и пользы от продолжения терапии препаратом Зарсио; прием препарата следует отменить в случае развития МДС или лейкоза. В настоящее время неясно, провоцирует ли длительное применение препарата Зарсио развитие цитогенетических нарушений, МДС или лейкоза у больных с ТХН. Рекомендуется регулярно (приблизительно каждые 12 мес) проводить морфологические и цитогенетические исследования костного мозга.

Другие меры предосторожности. Необходимо исключить такие причины транзиторной нейтропении, как вирусные инфекции.

Увеличение селезенки является вероятным эффектом, связанным с ле-

чением препаратом Зарсио. Во время клинических исследований у 31% больных при пальпации обнаруживалась спленомегалия. При рентгенографии увеличение размеров селезенки выявляется вскоре после начала лечения филлгастимом и имеет тенденцию к стабилизации. Было отмечено, что уменьшение дозы препарата Зарсио замедляет или останавливает увеличение размера селезенки; у 3% больных может возникнуть необходимость спленэктомии. Необходимо регулярно контролировать размеры селезенки при клиническом осмотре.

У небольшого числа больных наблюдались гематурия/протеинурия. Для исключения этих проявлений следует регулярно проводить контроль общего анализа мочи. Безопасность и эффективность применения препарата у новорожденных и больных с аутоиммунной нейтропенией не установлены.

ВИЧ-инфекция

Число клеток крови. Необходимо строго контролировать АЧН, особенно в течение первых недель терапии препаратом Зарсио. У некоторых больных может отмечаться очень быстрое и значительное увеличение АЧН при начальной дозе Зарсио. В течение первых 2–3 дней применения препарата рекомендуется ежедневно измерять АЧН. Впоследствии АЧН следует проверять минимум 2 раза в неделю в течение первых 2 недель, затем каждую неделю или через неделю на протяжении всего курса поддерживающей терапии. При перерыве в применении препарата Зарсио в дозе 30 мг/кг/день (0,3 мг/кг/день) у больных во время лечения могут наблюдаться значительные колебания АЧН. С целью определения минимального АЧН (надира) рекомендуется проводить контроль общего анализа крови перед каждым введением препарата Зарсио.

Риск, обусловленный применением высоких доз миелосупрессивных лекарственных препаратов. Монотерапия препаратом Зарсио не применяется для предотвращения развития тромбocyтopenии и анемии на фоне применения миелосупрессивных препаратов. В случае применения более высоких доз или одновременно нескольких миелосупрессивных лекарственных препаратов в сочетании с терапией Зарсио риск развития тромбоцитопении и анемии повышается. Рекомендуется регулярный контроль развернутого анализа крови.

Развитие миелосупрессии вследствие инфекций или опухолевых образований. Нейтропения может быть обусловлена поражением костного мозга при оппортунистических инфекциях, которые вызываются такими возбудителями, как *Mycobacterium avium complex*, или злокачественными новообразованиями, например лимфомой. При выявлении инфильтративного поражения костного мозга воспалительного происхождения или злокачественного новообразования, одновременно с применением препарата Зарсио для лечения нейтропении необходимо назначение соответствующей терапии диагностированных заболеваний. Эффективность применения Зарсио при лечении нейтропении, обусловленной поражением костного мозга инфекционного генеза или опухолевыми новообразованиями, не установлена.

Другие меры предосторожности. Имеются сообщения о редких случаях неблагоприятного воздействия на органы дыхания, в частности, о развитии интерстициальной пневмонии на фоне применения Г-КСФ. Больные, недавно перенесшие инфильтративное заболевание легких или пневмонию, могут иметь высокий риск. Появление таких симптомов как кашель, повышение температуры тела и одышка, в сочетании с выявленным инфильтративным поражением лег-

ких при рентгенологическом исследовании и признаками прогрессирующей дыхательной недостаточности, позволяют предположить наличие респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ). В случае выявления РДСВ применение препарата Зарсио прекращают и назначают соответствующее лечение.

Больным с сопутствующей костной патологией и остеопорозом при длительном (более 6 мес) применении препарата Зарсио рекомендуется регулярно контролировать плотность костной ткани.

У больных с серповидно-клеточной болезнью отмечены случаи развития острого гемолитического криза (увеличения числа измененных клеток), иногда с летальным исходом. Больным с серповидно-клеточной болезнью необходимо с осторожностью назначать препарат Зарсио.

При рентгенографии костной ткани в динамике выявлено повышение гемopoэтической активности костного мозга в ответ на терапию фактором роста. Эти данные следует учитывать при анализе результатов рентгенографии костей.

Рекомендации перед применением

Перед применением препарата проводят визуальный контроль содержания в предварительно заполненном шприце. Раствор должен быть прозрачным, без видимых частиц. Препарат не содержит консервантов. Во избежание микробной контаминации, следует учитывать, что препарат Зарсио в предварительно заполненном шприце предназначен только для однократного использования.

Рекомендации по разведению препарата

Препарат Зарсио можно вводить в разведенном виде в 5% (50 мг/мл) растворе декстрозы. Разведение препарата осуществляют непосредственно перед введением, однако разведение его до концентрации менее 0,2 млн ЕД/мл (0,002 мг/мл) не рекомендуется.

При разведении в концентрате 1,5 млн ЕД/мл (0,015 мг/мл) необходимо дополнительно добавить человеческий альбумин до достижения концентрации 2 мг/мл. Напротив, для достижения объема раствора 20 мл и общей дозы препарата Зарсио 30 млн ЕД (0,3 мг), необходимо дополнительное добавление раствора альбумина в объеме 200 мг/мл (20% раствор).

При разведении в растворе декстрозы препарат не поглощается стеклом и другими материалами, используемыми для инфузионного введения.

Запрещается использовать раствор хлорида натрия для разведения препарата Зарсио!

Однократно в течение срока годности препарат можно хранить при температуре не выше 25 °C в течение 72 ч. После разведения использовать в течение 24 ч.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами. Не отмечено случаев неблагоприятного влияния препарата Зарсио на скорость психомоторных реакций; не установлено влияние препарата на способность к управлению автотранспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутривенного и подкожного введения. По 0,5 мл препарата (30 млн или 48 млн ЕД) в шприце из бесцветного прозрачного боросиликатного стекла I типа вместимостью 1 мл, снабженном ограничителем хода поршня из бромбутилкаучука серого цвета, покрытого фторполимером, и несъемной (интегрированной в корпус шприца) иглой для подкожных инъекций из нержавеющей стали с резиновым защитным колпачком и колпачком из полипропилена. По 1 или 5 шприцев в блистере. По 1 или 2 блистера помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Золедроновая кислота* (Zoledronic acid*)

📁 *Синонимы*

Резорба: лиоф. д/р-ра
д/инф. (Фарм-Синтез ЗАО) ... 321
Резоскан, 99mTc: лиоф.
д/р-ра для в/в введ.
(Фарм-Синтез ЗАО) ... 327

Иммуноглобулин человека нормальный (Immunoglobulin human normal)

📁 *Синонимы*

Интрафект: р-р д/инф.
(Biotest Pharma) ... 180

ИНТРАТЕКТ (INTRATECT)

**Иммуноглобулин человека
нормальный** ... 180
Biotest Pharma (Германия)

СОСТАВ

Раствор для инфузий ... 1 мл
активные вещества:
белки плазмы человека ... 50 мг
из них: иммуноглобу,
лин G (IgG) ... не менее
96%
иммуноглобулин A
(IgA) ... не более
2 мг

Распределение подклассов имму,
ноглобулина G

IgG₁ — около 57%; IgG₂ — около
37%; IgG₃ — около 3%; IgG₄ — око,
ло 3%

вспомогательные вещества: гли,
цин — 300 мкмоль; вода для инъ,
екций — до 1 мл

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Бесцветная или свет,
ло-желтая, прозрачная или слабо опа,
лесцирующая жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Интра,
текст содержит преимущественно IgG

с широким спектром антител против
различных возбудителей инфекций.
Интрафект производят из пула плаз,
мы более 1000 доноров, распределе,
ние подклассов IgG соответствует та,
ковому в плазме человека. Иммуноло,
гические свойства Интрафекта позво,
ляют довести патологически низкую
концентрацию Ig до нормального
уровня. Механизм действия при дру,
гих показаниях, кроме заместитель,
ной терапии у пациентов с иммуноде,
фицитом, полностью неясен, и, по-ви,
димому, заключается в иммуномоду,
лирующем воздействии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодос,
тупность Ig при в/в введении состав,
ляет 100%.

Распределяется между плазмой и
внесосудистой жидкостью достаточ-
но быстро, причем через 3–5 дней до-
стигается равновесное состояние
между внутрисосудистым и внесосу-
дистым пространством.

Т_{1/2} Интрафекта у пациентов с первич-
ным иммунодефицитом составляет
примерно 27 дней. Т_{1/2} может разли-
чаться у разных пациентов, в особен-
ности в случае первичных иммуноде-
фицитов. IgG и его комплексы утили-
зируются клетками ретикулоэндоте,
лиальной системы.

ПОКАЗАНИЯ

- заместительная терапия:

- врожденный иммунодефицит (пол,
ный или селективный иммунодефи,
цит, общий вариабельный иммуноде,
фицит, тяжелый комбинированный
иммунодефицит, синдром Вискот,
та-Олдрича);

- хронический лимфоплейкоз и мие,
ломная болезнь с тяжелым вторич,
ным селективным иммунодефици,
том, а также рецидивирующими бак,
териальными инфекциями;

- дети со СПИДом, а также рецидиви,
рующими бактериальными инфекци,
ями.

- иммуномодуляция:

-идиопатическая тромбоцитопения, ская пурпура у взрослых и детей с высоким риском кровотечения перед операцией (для корректировки числа тромбоцитов);

-аллогенная трансплантация костного мозга;

-синдром Гийена-Барре;

-синдром Кавасаки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- повышенная чувствительность к Ig человека, особенно в редко встречающихся случаях дефицита в крови IgA и наличия антител против IgA.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Отсутствие риска применения данного препарата во время беременности не изучалось в контролируемых клинических исследованиях, поэтому в период беременности и лактации его следует использовать после тщательной оценки риска и пользы. Длительный опыт медицинского применения Ig не позволяет ожидать никакого вредного влияния на течение беременности, а также на плод и новорожденного. Введенные Ig выделяются с материнским молоком и могут способствовать передаче защитных антител новорожденным.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в в виде инфузии (капельно), предварительно подогрев до комнатной температуры. Начальная скорость инфузии — 1,4 мл/кг массы тела в час, через 30 мин при хорошей переносимости препарата скорость можно постепенно увеличить максимум до 1,9 мл/кг массы тела в час и сохранять ее до конца введения. Перед введением Интратекст нужно визуально проверить, не содержит ли раствор взвешенных частиц и не окрашен ли он. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцировать. Непрозрач-

ный или содержащий осадок раствор применять запрещается.

Открытый флакон следует сразу же использовать. Из-за риска бактериального загрязнения неиспользованный раствор следует выбросить.

При заместительной терапии дозировка должна быть подобрана индивидуально, в зависимости от иммунного статуса пациента и тяжести заболевания.

Заместительная терапия при первичных иммунодефицитах: начальная доза — 0,4–0,8 г (8–16 мл)/кг массы тела, затем препарат вводят каждые 3 нед в дозе 0,2 г (4 мл)/кг массы тела. Необходимая доза для поддержания титра IgG в плазме на уровне 6 г/л составляет 0,2–0,8 г (4–16 мл)/кг массы тела в месяц. После достижения C_{ss} препарат вводят с интервалом 2–4 нед. Для определения оптимальной дозы и интервала между введениями следует контролировать уровень IgG в плазме.

Заместительная терапия при хроническом лимфолейкозе, миеломной болезни с тяжелой вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими бактериальными инфекциями; заместительная терапия при рецидивирующих бактериальных инфекциях у детей со СПИДом: 0,2–0,4 г (4–8 мл)/кг массы тела каждые 3–4 нед.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура: при терапии острых эпизодов препарат назначают в дозе 0,8–1 г (16–20 мл)/кг массы тела и в случае необходимости — повторяют данную дозировку на 3-й день или на, значают 0,4 г (8 мл)/кг массы тела в сутки в течение 2–5 дней подряд. При необходимости терапию можно повторить.

Синдром Гийена-Барре: 0,4 г (8 мл)/кг массы тела ежедневно в течение 3–7 дней.

Синдром Кавасаки: 1,6–2 г (32–40 мл)/кг массы тела, в несколько приемов на протяжении 2–5 дней или 2 г (40 мл)/кг массы тела в разовой дозе,

как дополнение к терапии ацетилса, лициловой кислотой.

Аллогенная трансплантация костного мозга: терапию Интратектом мож, но проводить как часть мероприятий по подготовке к трансплантации и после нее. Для терапии инфекции и профилактики реакции «трансплан, тат против хозяина» дозировку сле, дует подбирать индивидуально. Ре, комендуемая начальная доза состав, ляет 0,5 г (10 мл)/кг массы тела и вво, дится однократно за 7 дней до тран, плантации. Введение продолжают еженедельно на протяжении трех ме, сяцев после трансплантации. При со, храняющемся иммунодефиците вплоть до нормализации уровня ан, тител рекомендуется доза 0,5 г (10 мл)/кг массы тела 1 раз в месяц. Рекомендации по дозировке обобще, ны в таблице.

Таблица

Рекомендации по дозировке Интратекта

Показание	Доза, г/кг массы тела	Интервалы между инфузиями
Заместительная терапия при первичных иммунодефицитах	Начальная доза — 0,4–0,8, затем — 0,2–0,8	Каждые 3 нед для уровня IgG в плазме минимально 4–6 г/л
Заместительная терапия при вторичных иммунодефицитах	0,2–0,4	Каждые 3–4 нед для уровня IgG в плазме минимально 4–6 г/л
СПИД у детей	0,2–0,4	Каждые 3–4 нед для уровня IgG в плазме минимально 4–6 г/л
Иммуномодуляция:		
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	0,8–1	В разовой дозе, при необходимости — повторно в той же дозе на 3-й день
	или 0,4 (в сутки)	2–5 дней подряд

Показание	Доза, г/кг массы тела	Интервалы между инфузиями
Синдром Гийена-Барре	0,4 (в сутки)	3–7 дней подряд
Синдром Кавасаки	1,6–2	Несколько введений на протяжении 2–5 дней (как дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой)
	или 2	В разовой дозе (как дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой)
Аллогенная трансплантация костного мозга:		
Терапия инфекции и профилактики реакции «трансплантат против хозяина»	0,5	Еженедельно, начало терапии — за 7 дней до трансплантации; окончание — спустя 3 мес после нее
Сохраняющийся иммунодефицит	0,5	Ежемесячно до нормализации уровня антител

Интратект нельзя смешивать с другими ЛС. Никакие другие препараты добавлять в раствор Интратекта нельзя, т.к. изменение концентрации электролита или значения pH может вызвать денатурацию или осаждение белка.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возмож, ны такие побочные действия, как оз, ноб, головная боль, повышение темпе, ратуры, тошнота, рвота, аллергиче, ские реакции, ломота в суставах и лег, кая боль в спине.

В редких случаях в результате введения Ig возможно внезапное пониже, ние кровяного давления и в единич, ных случаях — анафилактический шок, даже если пациент при предыду, щем введении препарата не проявлял повышенной чувствительности.

В связи с введением Ig человека на, блюдались случаи появления при, знаков асептического менингита и в

редких случаях — гемолитическая анемия/гемоллиз, а также транзиторная кожная реакция (сыпь или гиперемия), которые полностью исчезали после прекращения терапии. Также наблюдалось повышение содержания сывороточного креатинина и/или острая почечная недостаточность.

В единичных случаях у пациентов преклонного возраста, пациентов с признаками церебральной или коронарной ишемии (нарушение кровообращения головного мозга или сердца), а также пациентов с избыточным весом или тяжелой гиповолемией отмечались тромбозомболические осложнения.

В случае появления реакций непереносимости необходимо либо уменьшить скорость введения препарата, либо приостановить его вливание. Выбор соответствующих мероприятий зависит от вида и тяжести побочного явления.

В случае отрицательного действия на функцию почек терапию Ig необходимо прекратить.

В случае возникновения шока необходимо следовать современным рекомендациям по проведению противошоковой терапии.

При применении ЛС из крови или плазмы человека невозможно полностью исключить риск передачи известных и пока неизвестных вирусных заболеваний. Чтобы снизить риск передачи возбудителей болезней, по строгим критериям проводится отбор доноров, тестируется и отбирается донорская плазма и контролируется пул плазмы. В производственный процесс включены стадии для удаления и/или инактивации возбудителей (см. «Дополнительная информация»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Живые вирусы-вакцины:* введение Ig может отрицательно влиять в течение от 6 нед и до 3 мес на эффективность живых вакцин против таких вирусных заболева-

ний, как корь, краснуха, эпидемический паротит и ветряная оспа. Вакцинацию с помощью соответствующей живой вакцины следует проводить не ранее чем по прошествии 3 мес после введения Интратекта. В случае прививки против кори подобное влияние Ig может продолжаться до 1 года. До истечения этого срока прививку против кори следует осуществлять после определения наличия у пациента соответствующих антител.

Серологические лабораторные исследования: после введения Ig возможно временное повышение титра различных пассивно введенных антител, что может привести к ложноположительным данным анализа при серологическом исследовании.

Пассивно введенные антитела против антигенов эритроцитов (например А, В, D) могут влиять на такие серологические параметры, как уровень аллоантител к эритроцитам (например реакция Кумбса) и количество ретикулоцитов, тест на гаптоглобин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка препарата у пациентов, принадлежащих к группе риска, особенно людей престарелого возраста, а также пациентов с нарушением функции почек, может привести к гиперволемии и повышению вязкости крови.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. Определенные тяжелые побочные явления могут зависеть от скорости введения, поэтому необходимо строго соблюдать скорость введения, рекомендуемую в разделе «Способ применения и дозы».

Определенные побочные явления могут встречаться чаще всего:

- при высокой скорости введения;
- у пациентов с гипогаммаглобулинемией или агаммаглобулинемией при наличии или отсутствии IgA-дефицита;
- у пациентов, получающих Ig человека впервые, или в редких случаях при

переходе на другой препарат иммуноглобулина, или если лечение иммуноглобулинами проводилось очень давно.

Истинные реакции гиперчувствительности встречаются в крайне редких случаях, при которых в крови отсутствуют IgA и имеются антитела к IgA. В большинстве случаев можно избежать возможных осложнений, если: , удостовериться, что пациент не проявляет аллергических реакций в отношении Ig человека, вводя сначала Ig человека очень медленно (0,024 мл/кг/мин).

Внимательно наблюдать во время введения препарата за пациентом и следить за появлением признаков нежелательного действия. Особенно внимательно с целью контроля за возможным появлением симптомов побочного действия надо наблюдать в течение всей инфузии и по крайней мере 1 ч после ее окончания за пациентами, никогда ранее не получавшими Ig человека, или получавшими до настоящего времени другие Ig, или если Ig вводились очень давно. Все остальные пациенты должны находиться под наблюдением по крайней мере в течение 20 мин после введения.

Существуют подозрения о взаимосвязи между в/в введением Ig и такими явлениями, как тромбозы, как инфаркт миокарда, инсульт, эмболия легких и тромбозы глубоких вен. Предполагают, что у пациентов группы риска введение высокой дозы Ig приводит к относительному увеличению вязкости крови. Рекомендуется с осторожностью назначать и вводить Ig следующим пациентам: старческого возраста, с высоким АД, сахарным диабетом, болезнями сосудов и явлениями тромбоза в анамнезе, наследственными или приобретенными тромбофильными нарушениями, пациентам, долгое время находящимся в неподвижном состоянии, с тяжелой гиповолемией, а также пациентам с

заболеваниями, повышающими вязкость крови.

У пациентов при введении Ig очень редко могут наблюдаться случаи острой почечной недостаточности. В большинстве случаев это побочное явление возникало у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска: уже существующие нарушения функции почек, сахарный диабет, пониженный ОЦК, избыточная масса тела, прием лекарств, оказывающих нефротоксическое действие, а также возраст старше 65 лет. В случае нарушения функции почек следует решить вопрос об отмене терапии Ig.

При назначении препарата и проведении лечения Ig для всех групп пациентов необходимо:

• потребление достаточного количества жидкости до начала инфузии Ig;

• наблюдение за количеством мочи;

• контролирование содержания креатинина сыворотки (индикатор функции почек);

• исключение одновременного приема диуретиков.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Нет никаких указаний на то, что Ig могут влиять на способность управлять автомобилем или обслуживать механизмы.

Дополнительная информация

Для изготовления Интратекта используется исключительно плазма здоровых доноров, в которой не были обнаружены антитела к ВИЧ типа 1 и 2, к вирусу гепатита С и поверхностный антиген вируса гепатита В, а также активность ферментов печени (трансаминаз) не превышает границ нормальных значений. Дополнительно к тестированию плазмы отдельных доноров контролю подвергаются сначала мини-пулы (тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ВИЧ, вирусы гепатита А, В и С, парвовирус 19), а затем произ-

водственный пул плазмы, перераба, тываемый для Интрафекта (повтор, ное тестирование на антитела к ВИЧ типа 1 и 2, гепатиту В и С, а также ме, тодом ПЦР на ВИЧ, вирусы гепатита В и С). В производстве используется пул плазмы только при отрицатель, ных результатах тестирования.

Интрафект изготавливают фракцию, нированием этанолом на холоду. По, мимо этого в производственный про, цесс включены валидированные ста, дии удаления и/или инактивации ви, русов (обработка октановой кисло, той и калия ацетатом, а также обра, ботка сольвентом/детергентом и фи, льтрация).

ФОРМА ВЫПУСКА. По 20, 50, 100 или 200 мл во флаконах бесцветного стекла, укупоренных пробкой из бромбутилового каучука и алюминие- вым колпачком.

По 1 фл. в картонной пачке с инструк- цией по применению.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Итраконазол* (*Itraconazole**)

☞ *Синонимы*

Румикоз®: капс. (Валента
Фармацевтика) 329

Кабазитаксел* (*Cabazitaxel**)

☞ *Синонимы*

Джевтана®: конц. для р-ра
д/инф. (Представительство
Акционерного общества «Сано-
фи-авентис груп») 148

КАЛУМИД® (CALUMID®)

Бикалутамид* 65

Gedeon Richter (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пле/
ночной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

бикалутамид 50 мг

вспомогательные вещества:

кремния диоксид коллоидный —

0,5 мг; магния стеарат — 0,625 мг;

повидон К30 — 4 мг; натрия

карбоксиметилкрахмал тип А —

6 мг; лактозы моногидрат —

63,875 мг

оболочка пленочная: Opadry II

33G28707 белый (триацетин —

6%, макрогол 3000 — 8%, лактозы

моногидрат — 21%, титана диок,

сид — 25%, гипромеллоза —

40%) — 2,5 мг

**Таблетки, покрытые пле/
ночной оболочкой. 1 табл.**

активное вещество:

бикалутамид 150 мг

вспомогательные вещества:

кремния диоксид коллоидный —

1,5 мг; магния стеарат — 1,875 мг;

повидон — 12 мг; натрия карбок-

симетилкрахмал тип А — 18 мг;

лактозы моногидрат — 191,625 мг

оболочка пленочная: Opadry II

33G28523 белый (глицерил триа-

цетат — 6%, макрогол 3000 — 8%,

К



табл. п.п.о. 50 мг,
бл. 15, пач. картон. 2
Калумид®

лактозы моногидрат — 21%, тита, на диоксид — 25%, гипромелло, за — 40%) — 7,5 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Таблетки 50 мг: круглые, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «L» на одной стороне и «RG» — на другой.

Таблетки 150 мг: круглые, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «XL» на одной стороне и «RG» — на другой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Бикалутамид представляет собой рацемическую смесь с нестероидной антиандрогенной активностью, обусловленной преимущественно (R)-энантиомером; не обладает иной эндокринной активностью. Бикалутамид связывается с андрогенными рецепторами и, не активируя экспрессию генов, подавляет стимулирующее влияние андрогенов. Результатом этого является регрессия злокачественных новообразований предстательной железы.

У некоторых пациентов прекращение приема бикалутамида может привести к развитию клинического синдрома отмены антиандрогенов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Прием пищи не влияет на всасывание.

(S)-энантиомер выводится из организма гораздо быстрее (R)-энантиомера, $T_{1/2}$ последнего — около 7 дней. При ежедневном приеме препарата Калумид® концентрация (R)-энантиомера в плазме увеличивается примерно в 10 раз вследствие длительного $T_{1/2}$, что делает возможным прием препарата 1 раз в сутки.

При ежедневном приеме бикалутамида в дозе 50/150 мг C_{ss} (R)-энантиомера в плазме составляет около 9/22 мкг/мл. При равновесном состоянии около 99% от циркулирующих в кро-

ви энантиомеров составляет активный (R)-энантиомер.

На фармакокинетику (R)-энантиомера не влияют возраст, нарушение функции почек, легкое и умеренное нарушение функции печени. Имеются данные о том, что у больных с тяжелыми нарушениями функции печени замедляется элиминация (R)-энантиомера из плазмы крови.

Связь с белками плазмы высокая (для рацемической смеси — 96%, для (R)-энантиомера — 99,6 %). Интенсивно метаболизируется в печени (путем окисления и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой). Метаболиты выводятся почками и кишечником примерно в равном соотношении.

ПОКАЗАНИЯ

- распространенный рак предстательной железы в комбинации с аналогом ГнРГ или хирургической кастрацией (таблетки 50 мг);
- местнораспространенный рак предстательной железы (T_3 – T_4 , любая N, M₀; T_1 – T_2 , N+, M₀) в качестве монотерапии или адъювантной терапии в сочетании с радикальной простатэктомией или радиотерапией;
- местнораспространенный метастатический рак предстательной железы в случаях, когда хирургическая кастрация или другие медицинские вмешательства неприменимы или непереносимы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к бикалутамиду и/или другим компонентам препарата;
- одновременный прием с терфенодином, астемизолом и цизапридом.

Препарат не должен назначаться женщинам и детям.

С осторожностью: нарушение функции печени; недостаточность лактазы; непереносимость лактозы; глюкозо-галактозная мальабсорбция (из-за содержания лактозы в таблетках).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь. Взрослые и пожилые мужчины.*

Распространенный рак предстательной железы в комбинации с аналогом ГнРГ или хирургической кастрацией: по 50 мг 1 раз в сутки. Лечение препарата Калумид® необходимо начинать одновременно с началом приема аналога ГнРГ или хирургической кастрацией.

Местнораспространенный рак предстательной железы: по 150 мг 1 раз в сутки. Калумид® следует принимать длительно, как минимум в течение 2 лет.

При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата следует прекратить.

Нарушения функции почек: коррекция дозы не требуется.

Нарушения функции печени: при легком нарушении функции печени коррекция дозы не требуется. У пациентов со средними и тяжелыми нарушениями функции печени может наблюдаться повышенная кумуляция препарата Калумид®.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Фармакологическое действие бикалутамида может обуславливать следующие побочные эффекты:

, очень часто ($\geq 10\%$) — гинекомастия (может сохраняться даже после прекращения терапии, особенно в случае приема препарата в течение длительного времени), болезненность грудных желез, приливы жара;

, часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$) — диарея, тошнота, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, холестаза и желтуха (описанные изменения функции печени редко оценивались как серьезные, носили транзиторный характер, полностью исчезли или уменьшались при продолжении терапии или после отмены препарата), зуд, астения; при применении препарата в суточной дозе 150 мг — алопеция или восстановление роста

волос, снижение полового влечения, сексуальная дисфункция, прибавка массы тела;

, редко ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$) — реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек и крапивницу, интерстициальные заболевания легких; стенокардия, удлинение интервала QT, нарушения ритма сердца (таблетки 50 мг); при применении препарата в суточной дозе 150 мг — боль в животе, депрессия, диспепсия, гематурия;

, очень редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) — рвота, сухость кожи (при применении препарата в суточной дозе 150 мг сухость кожи наблюдается часто), печеночная недостаточность (причинно-следственная связь с приемом бикалутамида достоверно не установлена); тромбоцитопения (таблетки 50 мг).

При одновременном применении бикалутамида и аналогов ГнРГ могут наблюдаться также следующие побочные явления с частотой $\geq 1\%$ (причинно-следственная связь с приемом препарата не установлена, некоторые из отмеченных побочных эффектов встречались у пожилых пациентов).

Со стороны ЦНС: сердечная недостаточность.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, сухость во рту, диспепсия, запор, метеоризм; дисфагия (таблетки 50 мг).

Со стороны нервной системы: головкружение, головная боль, бессонница, повышенная сонливость.

Со стороны дыхательной системы: одышка.

Со стороны мочевыделительной системы: никтурия; сексуальная дисфункция (таблетки 150 мг); полиурия (таблетки 50 мг).

Со стороны кроветворной системы: анемия; лейкопения (таблетки 50 мг).

Со стороны кожи и ее придатков: алопеция, сыпь, повышенная потливость, гирсутизм.

Со стороны лабораторных показателей: гипергликемия, повышение активности печеночных трансаминаз (таблетки 50 мг).

Прочие: сахарный диабет, повышение или снижение массы тела, боль в животе, боль в груди, боль в тазовой области; лихорадка (таблетки 50 мг); озноб, гипергликемия (таблетки 150 мг).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Нет данных о фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействиях между бикалутамидом и аналогами ГнРГ.

В исследованиях *in vitro* показано, что (R)-энантиомер бикалутамида ингибирует CYP3A4, в меньшей степени влияя на активность CYP2C9, 2C19 и 2D6. Потенциальной способности бикалутамида к взаимодействию с другими лекарственными препаратами не обнаружено, однако при использовании бикалутамида в течение 28 дней на фоне приема мидазолама AUC мидазолама увеличивается на 80%.

Несовместим с терфенадином, астемизолом, цизапридом.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Калумид® одновременно с циклоспорином или БКК. Возможно, потребуются сниженные дозы этих препаратов, особенно в случае потенцирования или развития побочных явлений. После начала использования или отмены препарата Калумид® рекомендуют проводить тщательный мониторинг концентрации циклоспорина в плазме и клинического состояния пациента.

Одновременное применение препарата Калумид® и препаратов, ингибирующих микросомальное окисление ЛС, например с циметидином или кетоназолом, может привести к увеличению концентрации препарата Калумид® в плазме и, возможно, к увеличению частоты возникновения побочных эффектов.

Усиливает действие антикоагулянтов кумаринового ряда, в т.ч. варфарина (конкуренция за связь с белками).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки у человека не описаны.

Лечение: симптоматическое. Показана общая поддерживающая терапия и мониторинг жизненно важных функций организма. Проведение диализа не эффективно, т.к. бикалутамид прочно связывается с белками и не выводится почками в неизменном виде. Специфического antidota нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Учитывая возможность замедления выведения препарата Калумид® у больных с нарушением функции печени, целесообразно периодически оценивать функцию печени. Большинство изменений функции печени встречается в течение первых 6 мес лечения препаратом Калумид®.

В случае развития выраженных изменений функции печени прием препарата Калумид® необходимо прекратить.

У пациентов с прогрессированием заболевания на фоне повышения уровня простатспецифического антигена необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Калумид®.

При назначении препарата Калумид® пациентам, получающим антикоагулянты кумаринового ряда, рекомендуется регулярно контролировать ПВ.

Пациентов с непереносимостью лактозы необходимо проинформировать о том, что каждая таблетка препарата Калумид® содержит 63,875/183 мг лактозы моногидрата для таблеток 50/150 мг соответственно.

Учитывая возможность ингибирования бикалутамидом активности цитохрома P450 — CYP3A4, — следует проявлять осторожность при одновременном назначении препарата Ка,

лудим® с ЛС, преимущественно мета, болизующимися с участием СУРЗА4.

Бикалутамид противопоказан жен, щинам и не должен назначаться бере, менным и кормящим матерям.

Влияниена способность управлять транспортными средствами и занимать потенциально опасными видами деятельности. В период лече, ния следует соблюдать осторож, ность при управлении автомобилем и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внима, ния и быстроты психомоторных ре, акций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, по, крытые пленочной оболочкой, 50 мг. В блистере из ПВХ/алюминия по 15 шт. 2 или 6 блистеров в картонной пачке. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг. В блистере из ПВХ/ПВДХ-пленки и фольги алю, миниевой по 10 шт. 3 блистера в кар, тонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КАПОСОЛ® РАСТВОР СОЛЕ, ВОЙ ГИПЕРНАСЫЩЕННЫЙ ДЛЯ ПОЛОСКАНИЯ ПОЛОС/ТИ РТА

ООО «Робертс Хелскеар» (Россия)

СОСТАВ

Раствор для местного

применения 1 ком/плект

активные вещества:

натрия дигидрофосфат ... 0,032%

натрия гидрофосфат... 0,009%

кальция хлорид 0,052%

натрия хлорид..... 0,569%

вспомогательные вещества: вода

очищенная — q.s. до 100%

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ.

При смешивании растворов А и Б об, разуется гипернатрированный каль, ций-фосфатный буферный раствор.

При полоскании раствором Капосол® устраняется ксеростомия, происхо, дит увлажнение слизистой полости рта — оптимизируется процесс жева, ния и речи.

Кроме того, Капосол® нормализует рН, что улучшает локальную регене, рацию тканей при поражениях слизи, стой оболочки полости рта, обладает бактериостатическим эффектом.

Ионы кальция уменьшают выраже, ность местных воспалительных про, цессов при стоматитах и оральных мукозитах; при наличии изъязвлений и кровоточивости способствуют ге, мозтазу.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ

- симитоматическое лечение гипоса, ливации и ксеростомии любой вы, раженности и этиологии, в т.ч. при синдроме Шегрена, при лучевом поражении слюнных желез);
- лечение афтозных стоматитов ло, бого происхождения, в т.ч. вызван, ных приемом метотрексата при рев, матоидном артрите;
- профилактика и лечение оральных мукозитов (осложненных стомати, тов), вызванных: 1) химиотерапией



р-р д/местн. прим. 30 доз,
30 ам. по 15 мл р-ра А + 30 ам.
по 15 мл. р-ра Б, пач. картон.

КАПОСОЛ® раствор солевой гипернатрированный для полоскания полости рта

при трансплантации костного мозга и лечении онкологических заболеваний; 2) лучевой терапии опухолей головы и шеи;

- реминерализация зубной эмали, в особенности в раннем детском возрасте и у беременных женщин в случаях, когда противопоказаны средства, содержащие фтор.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Для полоскания полости рта. При гипосаливации и ксеростомии (при появлении сухости во рту) — полоскания по мере необходимости и/или перед приемами пищи.

При афтозных стоматитах — 2–3 полоскания в сутки до исчезновения симптомов заболевания.

При оральных мукозитах — использовать 4–6 полосканий в день. Предназначен для длительного использования или согласно назначению лечащего врача.

Процедура полоскания

1. Смешать 1 дозу раствора из голубой (раствор А) ампулы и 1 дозу раствора из бесцветной (раствор Б) ампулы в чистом стакане (см. рисунок).

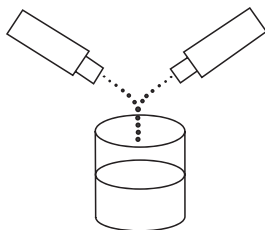


Рисунок. Смешивание содержимого двух ампул.

2. Прополоскать рот в течение 1 мин половиной приготовленного раствора и выплюнуть его.

3. Повторить процедуру с оставшейся половиной раствора и выплюнуть его.

Следует использовать весь приготовленный раствор.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. К насто, ящему времени не зарегистрированы. Никаких отрицательных последствий при случайном проглатывании Капо, сола® не выявлено.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не отмечено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Необходи, мо избегать приема пищи или питья в течение 15 мин после использования. Содержит натрий (71 мг на дозу в 30 мл). Лица, соблюдающие диету с низ, ким содержанием натрия, перед испо, льзованием должны проконсультиро, ваться с врачом.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для местного применения 30 доз. В ампу, лах (с двумя отдельно упакованными растворами (А и Б) по 15 мл (1 доза); в коробке картонной 30 доз (1 × 30) или 120 доз (4 × 30). Каждая доза приготавливается из двух отдельно упакованных растворов объемом 15 мл, которые при смешивании образуют дозу для полоскания объемом 30 мл.

КЕТОНАЛ® (KETONAL®)

Кетопрофен* 207

Сандоз ЗАО (Россия)



СОСТАВ

Капсулы 1 капс.

активное вещество:

кетопрофен 50 мг

вспомогательные вещества: лак, тоза — 186,1 мг; магния стеарат — 2,4 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,5 мг

оболочка капсулы: титана диоксид — 0,94 мг; краситель патентно-ваннный синий «Patent blue V» — 0,17 мг; желатин — до 47 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1 табл.

активное вещество:

кетопрофен 100 мг

вспомогательные вещества: магния стеарат — 1,6 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,2 мг; повидон — 5 мг; крахмал кукурузный — 44,2 мг; тальк — 8 мг; лактоза — 60 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза — 4,622 мг; макрогол 400 — 0,94 мг; индигокармин (E132) — 0,153 мг; титана диоксид — 1,054 мг; тальк — 0,281 мг; воск карнаубский — 0,05 мг

Таблетки пролонгированного действия 1 табл.

активное вещество:

кетопрофен 150 мг

вспомогательные вещества: магния стеарат — 3 мг; кремния диоксид коллоидный — 2 мг; повидон — 7,5 мг; МКЦ — 67,5 мг; гипромеллоза — 60 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. *Капсулы:* непрозрачные капсулы, №3, белый корпус, голубая крышка.

Содержимое капсул — рассыпчатый или спрессованный порошок белого цвета с желтоватым оттенком.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: светло-голубые, круглые, двояковыпуклые таблетки.



Таблетки пролонгированного действия: белые, круглые, двояковыпуклые таблетки.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кетопрофен является нестероидным противовоспалительным препаратом, обладающим противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Благодаря ингибированию ЦОГ-1 и -2 и частично липоксигеназы кетопрофен подавляет синтез ПГ и брадикинина, стабилизирует липидные мембраны.

Кетопрофен не оказывает отрицательного влияния на состояние суставов, хряща.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Кетопрофен легко абсорбируется из ЖКТ, биодоступность — 90%. Связывание с белками плазмы — 99%. При пероральном приеме 100 мг кетопрофена $C_{\max}$ препарата в плазме (10,4 мкг/мл) достигается через 1 ч 22 мин.

V_d препарата в тканях составляет от 0,1 до 0,2 л/кг. Кетопрофен проникает в синовиальную жидкость.

Прием пищи не влияет на биодоступность кетопрофена.

Кетопрофен подвергается интенсивному метаболизму при посредстве микросомальных ферментов печени. Он связывается с глюкуроновой кислотой и выводится из организма в виде глюкуронида. До 80% кетопрофена выводится почками, остальное — через ЖКТ. В связи с быстрым метаболизмом его биологический $T_{1/2}$ составляет менее 2 ч. У больных с почечной недостаточностью кетопрофен выводится из организма более медленно, и его $T_{1/2}$ увеличивается на 1 ч. У больных с печеночной недостаточностью кетопрофен может накапливаться в тканях. У больных пожилого возраста метаболизм и выведение кетопрофена происходят медленнее, но это имеет клиническое значение только для больных с пониженной функцией почек.

ПОКАЗАНИЯ. Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в т.ч.:

воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата

- ревматоидный артрит;
- серонегативные артриты (анкилозирующий спондилоартрит — болезнь Бехтерева; псориатический артрит, реактивный артрит — синдром Рейтера);
- подагра, псевдоподагра;
- остеоартроз

болевого синдром

- тендинит, бурсит, миалгия, невралгия, радикулит;
- головная боль;
- посттравматический и послеоперационный болевой синдром;
- болевой синдром при онкологических заболеваниях;
- альгодисменорея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата,

а также салицилатам или другим НПВП;

- бронхиальная астма, ринит или крапивница в анамнезе, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВП;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- неспецифический язвенный колит, болезнь Крона;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- детский возраст (до 15 лет);
- выраженная печеночная недостаточность;
- выраженная почечная недостаточность;
- некомпенсированная сердечная недостаточность;
- послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечения);
- хроническая диспепсия;
- III триместр беременности;
- период лактации.



капс. 50 мг, фл. темн. стекл. 25,
пач. картон. 1

Кетонал®

С осторожностью: язвенная болезнь в анамнезе; бронхиальная астма в анамнезе; клинически выраженные сердечно-сосудистые, цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических артерий; дислипидемия; печеночная недостаточность; гипербилирубинемия; алкогольный цирроз печени; почечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; заболевания крови; дегидратация; сахарный диабет; анамнестические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ; курение; сопутствующая терапия антикоагулянтами (например варфарин), антиагрегантами (например ацетилсалициловая кислота), пероральными ГКС (например преднизолон), СИОЗС (например циталопрам, сертралин).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение кетопрофена в III триместре беременности противопоказано.

В I и II триместрах беременности назначение препарата возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При приеме препарата необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Капсулы

Внутрь, проглатывая целиком, во время или после еды, запивая водой или молоком (объем жидкости должен быть не менее 100 мл).

Обычно препарат назначают по 1–2 капс. 2–3 раза в день.

Пероральные препараты Кетонал® можно сочетать с применением ректальных суппозиториев; например больной может принять по 1 капс. Кетонал® (50 мг) утром и в середине дня и ввести 1 суппозиторий (100 мг) ректально вечером. Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сут.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Внутрь, проглатывая целиком во время или после еды, запивая водой или молоком (объем жидкости должен быть не менее 100 мл).

Обычно препарат назначают по 1 табл. 2 раза в день. Пероральные препараты Кетонал® можно сочетать с применением ректальных суппозиториев, например, больной может принять 1 табл. (100 мг) Кетонал® утром и ввести 1 суппозиторий (100 мг) ректально вечером. Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сут.

Таблетки пролонгированного действия

Внутрь, проглатывая целиком во время или после еды, запивая водой или молоком (объем жидкости должен быть не менее 100 мл).

Препарат назначают по 1 табл. (150 мг) 1 раз в день. Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота возникновения побочных эффектов характеризуется как очень распространенные (>10%), распространенные (>1, <10%), нераспространенные (>0,1, <1%), редкие (>0,01, <0,1%) и очень редкие (<0,01%).

Аллергические реакции: распространенные — кожные реакции (зуд, крапивница); нераспространенные — ринит, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, анафилактические реакции.

Пищеварительная система: распространенные — диспепсия (тошнота, диарея или запор, метеоризм, рвота, снижение или повышение аппетита), боль в животе, стоматит, сухость во рту; нераспространенные (при длительном применении в больших дозах) — изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, нарушение функции печени; редкие — перфорация органов ЖКТ, обострение болезни Крона, ме,

лена, желудочно-кишечное кровотечение.

ЦНС: распространенные — головная боль, головокружение, сонливость, утомляемость, нервозность, кошмарные сновидения; редкие — мигрень, периферическая полинейропатия; очень редкие — галлюцинации, дезориентация и расстройство речи.

Органы чувств: редкие — шум в ушах, изменение вкуса, нечеткость зрительного восприятия, конъюнктивит.

ССС: нераспространенные — тахикардия, артериальная гипертензия, периферические отеки.

Мочевыделительная система: редкие — нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, гематурия (чаще развиваются у людей, длительно принимающих НПВП и диуретики).

Прочие: редкие — кровохарканье, метроррагия.

Лабораторные показатели: кетопрофен уменьшает агрегацию тромбоцитов, транзиторное повышение уровня ферментов печени; редкие — анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, пурпура.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Кетопрофен может ослаблять действие диуретиков и гипотензивных средств и усиливать действие пероральных гипогликемических и некоторых противосудорожных препаратов (фенитоин).

Совместное применение с другими НПВП, салицилатами, ГКС, этанолом повышает риск развития желудочно-кишечных осложнений.

Одновременное назначение с антикоагулянтами, тромболитиками, антиагрегантами повышает риск развития кровотечений.

При одновременном приеме НПВП с диуретиками или ингибиторами АПФ повышается риск нарушения функции почек.

Повышает концентрацию в плазме сердечных гликозидов, БКК, препа-

ратов лития, циклоспорина, метотрексата.

НПВП могут уменьшать эффективность мифепристона. Прием НПВП нужно начинать не ранее чем через 8–12 дней после отмены мифепристона.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* как и в случае других НПВП, при передозировке кетопрофена могут отмечаться тошнота, рвота, боли в животе, рвота с кровью, мелена, нарушение сознания, угнетение дыхания, судороги, нарушение функции почек и почечная недостаточность.

Лечение: при передозировке показаны промывание желудка и применение активированного угля, симптоматическая терапия. Воздействие кетопрофена на ЖКТ можно ослабить с помощью антагонистов H_2 -рецепторов, ингибиторов протонной помпы и ПГ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Кетонал® можно запивать молоком или принимать с антацидными препаратами с целью уменьшения частоты желудочно-кишечных расстройств; молоко и антацидные препараты не влияют на всасываемость препарата. При длительном применении НПВП необходимо следить за состоянием крови, а также функциями почек и печени, особенно у больных пожилого возраста. Необходимо соблюдать осторожность и чаще контролировать АД при применении кетопрофена для лечения больных, страдающих гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые приводят к задержке жидкости в организме.

Как и другие НПВП, кетопрофен может маскировать признаки инфекционных заболеваний.

Влияние на способности к концентрации внимания. Данных об отрицательном влиянии Кетонал® в рекомендуемых дозах на способности к управлению автомобилем или работе с механизмами нет. Вместе с тем, па-

циентам, отмечающим нестандартные эффекты при приеме Кетонал®, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 50 мг. По 25 капс. во флаконах темного стекла; по 1 фл. в картонной пачке.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. По 20 табл. во флаконах темного стекла; по 1 фл. в картонной пачке.

Таблетки пролонгированного действия, 150 мг. По 20 табл. во флаконах темного стекла; по 1 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КЕТОНАЛ® (KETONAL®)

Кетопрофен* 207

Сандоз ЗАО (Россия)

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. 1 ампл.
активное вещество:

кетопрофен 100 мг

вспомогательные вещества: пропиленгликоль — 800 мг; этанол — 200 мг; бензиловый спирт — 40 мг; вода для инъекций — до 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кетопрофен является нестероидным противовоспалительным препаратом. Кетопрофен обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием.

Кетопрофен блокирует действие ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и частично липоксигеназы, что приводит к подавлению

синтеза ПГ (в т.ч. и в ЦНС, вероятнее всего, в гипоталамусе).

Стабилизирует *in vitro* и *in vivo* липосомальные мембраны, при высоких концентрациях *in vitro* кетопрофен подавляет синтез брадикинина и лейкотриенов.

Кетопрофен не оказывает отрицательного влияния на состояние сустава, хряща.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Распределение.* Кетопрофен на 99% связан с белками плазмы крови, в основном с альбуминовой фракцией. Объем распределения составляет 0,1 л/кг. Кетопрофен проникает в синовиальную жидкость и достигает там концентрации, равной 50% концентрации в плазме крови. Плазменный клиренс кетопрофена составляет приблизительно 0,08 л/кг/ч. Эффективные концентрации кетопрофена определяются в крови даже через 24 ч после его приема.

Метаболизм и выведение. Кетопрофен подвергается интенсивному метаболизму при действии микросомальных ферментов печени, $T_{1/2}$ составляет менее 2 ч. Кетопрофен связыва-



р-р для в/в и в/м введ. 50 мг/мл, ампл. темн. стекл. 2 мл, бл. 5, пач. картон. 2

Кетонал®

ется с глюкуроновой кислотой и выводится из организма в виде глюкуронида. Активных метаболитов кетопрофена нет. До 80% кетопрофена выводится почками в течение 24 ч, в основном в форме глюкуронида кетопрофена.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью большая часть препарата выделяется через кишечник. При приеме высоких доз печеночный клиренс также увеличивается. Через кишечник выводится до 40% препарата.

У пациентов с печеночной недостаточностью плазменная концентрация кетопрофена увеличена в 2 раза (вероятно, за счет гипоальбуминемии, и вследствие этого высокого уровня несвязанного активного кетопрофена), таким пациентам необходимо назначать препарат в минимальной терапевтической дозе.

У пациентов с почечной недостаточностью клиренс кетопрофена снижен, однако коррекция доз требуется только в случае тяжелой почечной недостаточности.

У пациентов пожилого возраста метаболизм и выведение кетопрофена протекают медленнее, что имеет клиническое значение только для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ. Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в т.ч.:

- воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата;
- ревматоидный артрит, серонегативные артриты (анкилозирующий спондилит — болезнь Бехтерева, псориатический артрит, реактивный артрит — синдром Рейтера);
- подагра, псевдоподагра;
- остеоартроз;
- болевой синдром, в т.ч. слабый, умеренный и выраженный;

- головная боль, мигрень;
- тендинит, бурсит, миалгия, невралгия, радикулит;
- посттравматический и послеоперационный болевой синдром, в т.ч. сопровождающийся воспалением и повышением температуры;
- болевой синдром при онкологических заболеваниях;
- альгодисменорея, воспалительные процессы органов малого таза, в т.ч. андексит.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам или другим НПВП;
- бронхиальная астма, ринит или крапивница в анамнезе, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВП;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- неспецифический язвенный колит, болезнь Крона;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- детский возраст (до 15 лет);
- выраженная печеночная недостаточность;
- выраженная почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек;
- некомпенсированная сердечная недостаточность;
- послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение);
- хроническая диспепсия;
- III триместр беременности;
- период лактации.

С осторожностью:

- при наличии в анамнезе язвенной болезни, бронхиальной астмы, клинически выраженных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний и заболеваний перифе-

рических артерий, дислипидемии, прогрессирующих заболеваний печени, гипербилирубинемии, алко, голизма, почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, заболеваний крови, дегидратации; сахарного диабета, анем, нестических данных о развитии порождения ЖКТ, наличии инфекции *Helicobacter pylori*, курении; при применении сопутствующей терапии антикоагулянтами (например варфарин), антиагрегантами (например ацетилсалициловая кислота), пероральными ГКС (например преднизолон), СИОЗС (например циталопрам, сертралин);

- с наследственной непереносимостью галактозы, фруктозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы, или сахарно-изомальтазной недостаточностью;
- в пожилом возрасте;
- во время I и II триместров беременности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Ингибирование синтеза ПГ может оказать нежелательное влияние на течение беременности и/или на эмбриональное развитие. Данные, полученные в ходе эпидемиологических исследований при применении ингибиторов синтеза ПГ на ранних сроках беременности, подтверждают повышение риска самопроизвольного аборта и формирования пороков сердца ($\approx 1-1,5\%$).

Назначать препарат беременным женщинам в I и II триместрах беременности возможно только в случае, когда преимущества для матери оправдывают возможный риск для плода.

Противопоказано применение кетопрофена у беременных женщин во время III триместра беременности из-за возможности развития слабо-

сти родовой активности матки и/или преждевременного закрытия артерии, ального протока, возможного увеличения времени кровотечения, маловодия и почечной недостаточности.

На сегодняшний момент отсутствуют данные о выделении кетопрофена в грудное молоко, поэтому при необходимости назначения кетопрофена кормящей матери, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в, в/м.

В/м введение: по 100 мг (1 ампула) 1–2 раза в день.

В/в инфузионное введение кетопрофена должно проводиться только в условиях стационара.

Непродолжительная в/в инфузия: 100–200 мг (1–2 ампулы) кетопрофена, разведенных в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводится в течение 0,5–1 ч; возможно повторное введение через 8 ч.

Продолжительная в/в инфузия: 100–200 мг (1–2 ампулы) кетопрофена, разведенных в 500 мл инфузионного раствора (0,9% раствор натрия хлорида, лактатсодержащий раствор Рингера, 5% раствор декстрозы), вводится в течение 8 ч; возможно повторное введение через 8 ч.

Кетопрофен можно сочетать с анальгетиками центрального действия; его можно смешивать с опиоидами (например морфин) в одном флаконе; нельзя смешивать в одном флаконе с трамадолом из-за выпадения осадка.

Парентеральное введение препарата Кетонал® можно сочетать с применением пероральных форм (таблетки, капсулы) или ректальных суппозиторий.

Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. По данным ВОЗ, нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с

К

их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частоту возникновения явления нельзя определить на основании имеющихся данных).

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: редко — геморрагическая анемия, лейкопения; частота неизвестна — агранулоцитоз, тромбоцитопения, нарушение функции костного мозга.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна — анафилактические реакции (включая анафилактический шок).

Со стороны нервной системы: нечасто — головная боль, головокружение, сонливость; редко — парестезии; частота неизвестна — судороги, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны органов чувств: редко — нечеткость зрения, шум в ушах.

Со стороны ССС: частота неизвестна — сердечная недостаточность, гипертония, вазодилатация.

Со стороны дыхательной системы: редко — астма, носовые кровотечения, отек гортани; частота неизвестна — бронхоспазм (в особенности, у пациентов с гиперчувствительностью к НПВП), ринит.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, рвота, диспепсия, боль в области живота; нечасто — запоры, диарея, вздутие живота, гастрит; редко — пептическая язва, стоматит; очень редко — обострение язвенного колита или болезни Крона, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко — гепатит, повышение уровня печеночных ферментов и билирубина.

Со стороны кожных покровов: нечасто — кожная сыпь, кожный зуд; часто, частота неизвестна — фотосенсибилизация, алопеция, крапивница, ангио-

невротический отек, эритема, буллезная сыпь, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко — острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, аномальные значения показателей функции почек.

Прочее: нечасто — отеки, усталость; редко — увеличение массы тела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Кетопрофен может ослаблять действие диуретиков и гипотензивных средств и усиливать действие пероральных гипогликемических и некоторых противосудорожных препаратов (фенитоин).

Совместное применение с другими НПВП, салицилатами, ГКС, этанолом повышает риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

Одновременное назначение с антикоагулянтами (гепарин, варфарин), тромболитиками, антиагрегантами (тиклопидин, клопидогрел) повышает риск развития кровотечений.

Одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, НПВП, низкомолекулярными гепаринами, циклоспорином, такролимусом и триметопримом повышает риск развития гиперкалиемии.

Повышает концентрацию в плазме крови сердечных гликозидов, БКК, препаратов лития, циклоспорина, метотрексата и дигоксина.

Увеличивает токсичность метотрексата и нефротоксичность циклоспорина.

Одновременное использование с пропранололом значительно снижает клиренс кетопрофена в плазме крови.

Сочетанный прием с глюкокортикоидами и другими НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) увеличивает вероятность возникновения побочных эффектов (в частности со стороны ЖКТ).

НПВП могут уменьшать эффективность мифепросто́на. Прием НПВП следует начинать не ранее, чем через 8–12 дней после отмены мифе́при, сто́на.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при передозировке кетопрофена могут отмечаться тошнота, рвота, боль в области живота, рвота с кровью, меле́на, нарушение сознания, угнетение дыхания, судороги, нарушение функции почек и почечная недостаточность.

Лечение: при передозировке показано промывание желудка и применение активированного угля, симптоматическая терапия. Воздействие кетопрофена на ЖКТ можно ослабить с помощью ингибиторов протонной помпы и ПГ. В случае развития почечной недостаточности рекомендуется проведение гемодиализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При длительном применении НПВП необходимо периодически оценивать клинический анализ крови, а также контролировать функцию почек и печени, в особенности, у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), проводить анализ кала на скрытую кровь. Необходимо соблюдать осторожность и чаще контролировать АД при применении кетопрофена для лечения пациентов, страдающих артериальной гипертензией, сердечными, сосудистыми заболеваниями, которые приводят к задержке жидкости в организме.

При возникновении нарушений со стороны органов зрения лечение следует незамедлительно прекратить.

Как и другие НПВП, кетопрофен может маскировать симптомы инфекционно-воспалительных заболеваний. В случае обнаружения признаков инфекции или ухудшения самочувствия на фоне применения препарата необходимо незамедлительно обратиться к врачу.

При наличии в анамнезе противопоказаний со стороны ЖКТ (кровотечение, перфорация, язвенная болезнь), проведении длительной терапии и применении высоких дозировок кетопрофена пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача.

Из-за важной роли ПГ в поддержании почечного кровотока следует проявлять особую осторожность при назначении кетопрофена пациентам с сердечной или почечной недостаточностью, а также при лечении пожилых пациентов, принимающих диуретики, и пациентов, у которых по какой-либо причине наблюдается снижение ОЦК (например после хирургического вмешательства). Применение кетопрофена может влиять на женскую фертильность, поэтому пациенткам с бесплодием (в т.ч. проходящим обследование) не рекомендуется использовать препарат.

Влияет ли способность управлять транспортными средствами и выполнять другие виды деятельности, требующие концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Данных об отрицательном влиянии препарата Кетонал® в рекомендуемых дозах на способность к управлению автомобилем или работу с механизмами нет. Вместе с тем, пациенты, у которых на фоне применения препарата возникают сонливость, головокружение или другие неприятные ощущения со стороны нервной системы, включая нарушение зрения, рекомендуется воздержаться от вождения и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл.* По 2 мл препарата в ампулах темного стекла I гидроли,

тического класса с точкой надлома красного цвета; на верхней части ампулы кольцо желтого цвета; на ампулу наклеивают этикетку. По 5 или 10 ампул помещают в прозрачный открытый блистер или в прозрачный блистер, покрытый белой полимерной пленкой. По 2 или 5 блистеров (по 5 ампул) помещают в картонную пачку. По 5 блистеров (по 10 ампул) помещают в картонную пачку (для стационаров).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

КЕТОНАЛ® (KETONAL®)

Кетопрофен* 207

Сандоз ЗАО (Россия)



СОСТАВ

✱Суппозитории для ректального применения 1 супп.

активное вещество:

кетопрофен 100 мг

вспомогательные вещества: жир твердый — 1850 мг; глицерил каприлокапрат (Миглиол 812) — 200 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белые, гладкие однородные суппозитории.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кетопрофен является НПВП, обладающим противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Кетопрофен хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность — 90%. Связь с белками плазмы крови — 99%. Кетопрофен проникает в синовиальную жидкость и достигает там терапевтических концентраций. Метаболизм кетопрофена происходит в печени. До 80% кетопрофена выводится почками, в основном в форме глюкуронида кетопрофена, и приблизительно 10% — через кишечник. В связи с быстрым метаболизмом его биологический $T_{1/2}$ составляет менее 2 ч. У больных пожилого возраста метаболизм и выведение кетопрофена происходят медленнее, но это имеет клиническое значение только для больных с пониженной функцией почек. Кетопрофен не оказывает отрицательного влияния на состояние суставного хряща.

ПОКАЗАНИЯ. Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в т.ч.:

воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата

- ревматоидный артрит;
 - серонегативные артриты: анкилозирующий спондилоартрит — болезнь Бехтерева, псориатический артрит, реактивный артрит (синдром Рейтера);
 - подагра, псевдоподагра;
 - остеоартроз;
- болевой синдром*
- тендинит, бурсит, миалгия, невралгия, радикулит;
 - посттравматический и послеоперационный болевой синдром;
 - болевой синдром при онкологических заболеваниях;

- альгодисменорея;
- головная боль.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам, тиапрофеновой кислоте или другим НПВП;
- бронхиальная астма, ринит или крапивница в анамнезе, вызванные приемом салицилатов (например, ацетилсалициловая кислота) или других НПВП;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- неспецифический язвенный колит; болезнь Крона;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- выраженная печеночная недостаточность;
- выраженная почечная недостаточность;
- некомпенсированная сердечная недостаточность;
- послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или кровотечение);
- хроническая диспепсия;
- беременность (III триместр);
- период лактации;
- воспалительные заболевания прямой кишки и/или кровотечения из прямой кишки;
- детский возраст (до 15 лет).

С осторожностью: язвенная болезнь в анамнезе; бронхиальная астма в анамнезе; клинически выраженные сердечно-сосудистые; цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических артерий; дислипидемия; печеночная недостаточность; гипербилирубинемия; алкогольный цирроз печени; почечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; заболевания крови; дегидратация; са-

харный диабет; анамнестические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ; курение; сопутствующая терапия антикоагулянтами и (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота), пероральными ГКС (например преднизолон), СИОЗС (например, циталопрам, сертралин).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение кетопрофена в III триместре беременности противопоказано. В I и II триместрах беременности назначение препарата возможно, но только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Отсутствуют данные по экскреции кетопрофена с женским молоком. При необходимости длительного приема препарата в период лактации вопрос о прекращении грудного вскармливания решается лечащим врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Ректально.

Суппозитории Кетонал® 100 мг предназначены для ректального применения. Обычно назначают по 1 супп. (100 мг) ректально 1–2 раза в день. Суппозитории ректальные можно сочетать с пероральными формами препарата Кетонал®, например больной может принимать по 1 капсуле препарата Кетонал® (50 мг) утром и в середине дня и ввести 1 супп. (100 мг) ректально вечером или 1 табл., покрытую пленочной оболочкой, 100 мг утром и ввести 1 супп. (100 мг) ректально вечером. Максимальная доза — 200 мг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Классификация побочных реакций по частоте их выявления: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая единичные сообщения; неиз-

вестной частоты: данных для оценки частоты развития недостаточно.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко — геморрагическая анемия, пурпура; неизвестной частоты — агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения.

Со стороны иммунной системы: неизвестной частоты — анафилактические реакции (включая анафилактический шок).

Психические нарушения: неизвестной частоты — дисфория.

Со стороны нервной системы: нечасто — головная боль, головокружение, сонливость, снижение или повышение аппетита; редко — парестезия; неизвестной частоты — судороги, дисгевзия.

Со стороны органов чувств: редко — нечеткость зрительного восприятия, конъюнктивит, звон в ушах.

Со стороны ССС: неизвестной частоты — сердечная недостаточность, тахикардия, артериальная гипертензия, вазодилатация.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: редко — астма; неизвестной частоты — бронхоспазм (особенно у пациентов с установленной гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП), ринит.

Со стороны ЖКТ: часто — диспепсия, тошнота, боль в животе, рвота, сухость во рту; нечасто — запор, диарея, метеоризм, гастрит; редко — стомастит, пептические язвы; неизвестной частоты — обострение колита и болезни Крона, желудочно-кишечные кровотечения и перфорации ЖКТ.

Со стороны гепатобилиарной системы: редко — гепатит, повышение уровня трансаминаз, повышение уровня билирубина сыворотки на фоне гепатитов.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто — сыпь, зуд; неизвестной частоты — реакции фоточувствительности, алопеция, крапивница, ангионевротический отек, буллезная

сыпь, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны мочевыделительной системы: неизвестной частоты — острая почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром, отклонение функции, натальных почечных проб.

Общие реакции: нечасто — отеки, утомляемость; редко — повышение массы тела; применение суппозитов, рив может вызывать местные реакции — ощущение жжения, жидкий стул, раздражение слизистой.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Кетопрофен может ослаблять действие диуретиков и гипотензивных средств и усиливать действие пероральных гипогликемических и некоторых противосудорожных препаратов (фенитоин).

Совместное применение с другими НПВП, салицилатами (в т.ч. ацетилсалициловой кислотой), ГКС, этанолом повышает риск развития желудочно-кишечных осложнений.

Одновременное назначение с антикоагулянтами (гепарин, варфарин), тромболитиками, антиагрегантами (тиклопидин, клопидогрел) повышает риск развития кровотечений.

При одновременном приеме НПВП с диуретиками или ингибиторами АПФ повышается риск нарушения функции почек.

Препарат повышает концентрацию в плазме сердечных гликозидов, БКК, препаратов лития, циклоспорины, метотрексата.

НПВП могут уменьшать эффективность мифепристона. Прием НПВП следует начинать не ранее чем через 8–12 дней после отмены мифепристона.

При сочетании с пентоксифиллином отмечается повышенный риск кровотечений. Обязательно проведение более частого мониторингирования клини-

ческого состояния и времени кровотока, течения.

При сочетании с пробенецидом может снижаться скорость плазменного клиренса кетопрофена.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* развиваются на фоне применения кетопрофена в дозах до 2,5 г. В большинстве случаев симптомы носили легкий характер, ограничивались сонливостью, тошнотой, рвотой и болью в эпигастрии. Специфические антитоксические препараты для кетопрофена отсутствуют.

Лечение: в случаях передозировки при приеме больших доз рекомендуется промывание желудка наряду с симптоматической и поддерживающей терапией с целью компенсации обезвоживания, мониторинга диуреза и коррекции ацидоза, если таковой развивается. У больных с почечной недостаточностью целесообразно проведение гемодиализа для выведения лекарственного вещества из системного кровотока.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Больным с воспалительными заболеваниями прямой кишки не следует применять свечи ректальные Кетонал®.

В начале терапии НПВП необходимо следить за состоянием крови, печени, обязательно проведение мониторинга функции почек у пациентов с сердечной недостаточностью, циррозом и нефрозом, подвергающихся диуретической терапии, с хроническими заболеваниями почек, особенно пожилых лиц. Прием кетопрофена такими пациентами может привести к снижению почечного кровотока, что связано с ингибирующим действием на ПГ, и декомпенсацией почечной функции.

Необходимо соблюдать осторожность и чаще контролировать АД при применении кетопрофена для лечения больных, страдающих гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые приводят к задержке жидкости в организме.

Как и другие НПВП, кетопрофен может маскировать признаки инфекции, онных заболеваний.

Пациенты с бронхиальной астмой, сопряженной с хроническим ринитом, хроническим синуситом и/или назальным полипозом более склонны к аллергическим реакциям на ацетилсалициловую кислоту и/или НПВП, поэтому у этой группы пациентов риск развития приступа увеличивается, ется.

Женщинам, планирующим беременность, следует воздержаться от приема препарата, т.к. может снижаться вероятность имплантации яйцеклетки.

Лечение Кетоналом® следует прекратить при первом появлении кожной сыпи, поражениях слизистых оболочек или других признаках гиперчувствительности.

При нарушении зрения, включая нечеткость зрения, лечение должно быть прекращено.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата. Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата Кетонал®.

Влияние способности управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Данных, свидетельствующих о том, что применение рекомендованных доз препарата Кетонал® влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено. Однако сообщалось о сонливости и головокружениях, поэтому при появлении этих признаков пациентам не рекомендуется управление транспортными средствами, так и занятия другими видами деятельности, требующими концентрации

внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Суппозитории ректальные, 100 мг. По 6 супп. в стрипах из ламинированной алюминиевой ленты; по 2 стрипа в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

КЕТОНАЛ® ДУО (KETONAL® DUO)

Кетопрофен* 207

Сандоз ЗАО (Россия)



капс. с модиф. высвоб. 150 мг,
бл. 10, пач. картон. 3

Кетонал® ДУО

СОСТАВ

Капсулы с модифицированным высвобождением . . 1 капс.
ядро pellets

активное вещество:

кетопрофен 150 мг

вспомогательные вещества:

МКЦ; лактозы моногидрат; повидон; натрий кроскармеллоза; полисорбат 80

оболочка pellets: эудрагит RS30D (этилакрилата, метилметакрилата, та и триметиламмонийметакрилата сополимер [1:2:0,1]); эудрагит RL30D (этилакрилата,

метилметакрилата и триметиламмонийметакрилата сополимер [1:2:0,2]); триэтилцитрат; полисорбат 80; тальк; железа (III) оксид желтый (E172); кремния диоксид коллоидный; оболочка капсулы: желатин; индигокармин (E132); титана диоксид (E171)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Капсула №1 с прозрачным корпусом и синей крышечкой. Содержимое капсулы представляет собой белые и желтые pellets.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кетопрофен является НПВП, обладающим противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Благодаря ингибированию ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и, частично, липоксигеназы кетопрофен подавляет синтез ПГ и брадикинина, стабилизирует лизосомальные мембраны. Кетопрофен не оказывает отрицательного влияния на состояние суставного хряща.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Кетонал® ДУО представляет собой новую лекарственную форму, отличающуюся от обычных капсул способом высвобождения активного вещества. Капсулы с модифицированным высвобождением содержат два вида pellets, белые (около 60% от общего количества) и желтые (покрытые оболочкой). Кетопрофен быстро высвобождается из белых pellets и медленно из желтых, что обуславливает сочетание быстрого и пролонгированного действия препарата.

Препарат хорошо всасывается после приема внутрь. Биодоступность как обычных капсул, так и капсул с модифицированным высвобождением одинакова и составляет 90%. Прием пищи не влияет на общую биодоступность (AUC) кетопрофена, но уменьшает скорость всасывания.

После перорального приема кетопрофена в виде капсул с модифициро-

ванным высвобождением 150 мг плазменная $C_{\max}$ 9036,64 нг/мл достигается в течение 1,76 ч.

Распределение. Кетопрофен на 99% связан с белками плазмы крови, преимущественно с альбуминовой фракцией. V_d в тканях составляет 0,1–0,2 л/кг. Препарат хорошо проникает в синовиальную жидкость и достигает там концентрации, равной 30% плазменной. Значимые концентрации кетопрофена в синовиальной жидкости стабильны и сохраняются до 30 ч, в результате чего на длительное время уменьшается болевой синдром и скованность суставов.

Метаболизм и выведение. Кетопрофен подвергается интенсивному метаболизму при посредстве микросомальных ферментов печени, $T_{1/2}$ кетопрофена менее 2 ч. Он связывается с глюкуроновой кислотой и выводится из организма в виде глюкуронида. Активных метаболитов кетопрофена нет.

До 80% кетопрофена выводится почками, остальное — через ЖКТ.

У больных с печеночной недостаточностью плазменная концентрация кетопрофена увеличена в 2 раза (вероятно, за счет гипоальбуминемии и вследствие этого — высокого уровня несвязанного активного кетопрофена); таким пациентам необходимо на значение препарата в минимальной терапевтической дозе.

У пациентов с почечной недостаточностью клиренс кетопрофена снижен, что также требует коррекции дозы.

У пациентов пожилого возраста метаболизм и выведение кетопрофена происходят медленнее, но это имеет клиническое значение только для больных с пониженной функцией почек.

ПОКАЗАНИЯ. Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в т.ч.:

- воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит; серонегативные артриты — анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), псориатический артрит, реактивный артрит (синдром Рейтера); подагра, псевдоподагра; остеоартроз;
- болевой синдром: головная боль; тендинит, бурсит, миалгия, невралгия, радикулит; посттравматический и послеоперационный болевой синдром; болевой синдром при онкологических заболеваниях; альгодисменорея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам или другим НПВП;
- бронхиальная астма, ринит или крапивница в анамнезе, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВП;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- неспецифический язвенный колит, болезнь Крона в фазе обострения, воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- детский возраст (до 15 лет);
- выраженная печеночная недостаточность;
- выраженная почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек;
- некомпенсированная сердечная недостаточность;
- послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение);
- хроническая диспепсия;
- III триместр беременности, период лактации.

С осторожностью: язвенная болезнь в анамнезе; бронхиальная астма в анамнезе; клинически выраженные сердечно-сосудистые, цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических артерий; дислипидемия; прогрессирующие заболевания печени; гипербилирубинемия; алкоголизм; почечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; заболевания крови; дегидратация; сахарный диабет; анамнестические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ; курение; сопутствующая терапия антикоагулянтами (например варфарин), антиагрегантами (например ацетилсалициловая кислота), пероральными ГКС (например преднизолон), СИОЗС (например циталопрам, сертралин), длительное применение НПВП.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение кетопрофена в третьем триместре беременности противопоказано. В первом и втором триместрах беременности назначение препарата возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При приеме препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

Стандартная доза Кетонал® ДУО для взрослых и детей старше 15 лет составляет 150 мг/сут (1 капсула с модифицированным высвобождением). Капсулы следует принимать во время или после еды, запивая водой или молоком (объем жидкости должен быть не менее 100 мл).

Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Часто, та возникновения побочных эффектов характеризуется как очень рас-

пространенные (>10%), распространенные (>1%, <10%), нераспространенные (>0,1%, <1%), редкие (>0,01%, <0,1%) и очень редкие (<0,01%).

Аллергические реакции: распространенные — кожные реакции (зуд, крапивница); нераспространенные — ринит, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, анафилактические реакции.

Пищеварительная система: распространенные — диспепсия (тошнота, диарея или запор, метеоризм, рвота, снижение или повышение аппетита), боль в животе, стоматит, сухость во рту; нераспространенные (при длительном применении в больших дозах) — изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, нарушение функции печени; редкие — перфорация органов ЖКТ, обострение болезни Крона, мелена, желудочно-кишечное кровотечение.

ЦНС: распространенные — головная боль, головокружение, нарушение сна, утомляемость, нервозность, кошмарные сновидения; редкие — мигрень, периферическая полинейропатия; очень редкие — галлюцинации, дезориентация и расстройство речи.

Органы чувств: редкие — шум в ушах, изменение вкуса, нечеткость зрения, конъюнктивит.

ССС: нераспространенные — тахикардия, артериальная гипертензия, периферические отеки.

Мочевыделительная система: редкие — нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, гематурия (чаще развиваются у людей, длительно принимающих НПВП и диуретики).

Прочие: редкие — кровохарканье, метеморрагия.

Лабораторные показатели: кетопрофен уменьшает агрегацию тромбоцитов; транзитное повышение уровня

ферментов печени; редкие — анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, пурпура.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Кетопрофен может ослаблять действие диуретиков и гипотензивных средств и усиливать действие пероральных гипогликемических и некоторых противосудорожных препаратов (фенитоин).

Совместное применение с другими НПВП, салицилатами, ГКС, этанолом повышает риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Одновременное назначение с антикоагулянтами, тромболитиками, антиагрегантами повышает риск развития кровотечений.

При одновременном приеме НПВП с диуретиками или ингибиторами АПФ повышается риск нарушения функции почек.

Повышает концентрацию в плазме сердечных гликозидов, БКК, препаратов лития, циклоспорина, метотрексата.

НПВП могут уменьшать эффективность мифепристона. Прием НПВП следует начинать не ранее чем через 8–12 дней после отмены мифепристона.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Как и в случае других НПВП, при передозировке кетопрофена могут отмечаться тошнота, рвота, боли в животе, рвота с кровью, мелена, нарушение сознания, угнетение дыхания, судороги, нарушение функции почек и почечная недостаточность.

При передозировке показано промывание желудка и применение активированного угля. Лечение — симптоматическое; воздействие кетопрофена на ЖКТ можно ослабить с помощью антагонистов H_2 -рецепторов, ингибиторов протонной помпы и ПП.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При длительном применении НПВП необходимо следить за состоянием крови, а так-

же функциональным состоянием почек и печени, особенно у больных пожилого возраста (старше 65 лет).

Необходимо соблюдать осторожность и чаще контролировать АД при применении кетопрофена для лечения больных, страдающих гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые приводят к задержке жидкости в организме. Как и другие НПВП, кетопрофен может маскировать признаки инфекционных заболеваний.

Влияние на способность к концентрации внимания

Данных об отрицательном влиянии Кетонал® ДУО в рекомендуемых дозах на способность к управлению автомобилем или работе с механизмами нет. Вместе с тем, пациентам, отмечающим нестандартные эффекты при приеме Кетонал® ДУО, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы с модифицированным высвобождением, 150 мг. По 10 капс. в блистере; по 3 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Кетопрофен* (Ketoprofen*)

Синонимы

Кетонал®: капс., р-р для в/в и в/м введ., супп. рект., табл. п.п.о., табл. пролонг. (Сандоз ЗАО) 190
Кетонал® ДУО: капс. с модиф. высвоб. (Сандоз ЗАО) 204
Фламакс®: р-р для в/в и в/м введ. (Сотекс ФармФирма) 372

Клодноновая кислота* (Clodronic acid*)

Синонимы

Бонефос®: капс., конц.
д/р-ра для в/в введ., табл.
п.п.о. (Bayer Pharmaceuticals
AG). 79

Левотироксин натрия* (Levothyroxine sodium*)

Синонимы

Эутирокс®: табл. (Takeda
Pharmaceuticals Limited Liability
Company) 434

Левифлоксацин* (Levofloxacin*)

Синонимы

Хайлефлоск: табл. п.п.о.
(HiGlance Laboratories Pvt. Ltd.) 381

Леналидомид* (Lenalidomide*)

Синонимы

Ревлимид: капс. (Celgene
International Holdings Corporation) 307

Ленограстим* (Lenograstim*)

Синонимы

Граноцит® 34: лиоф.
д/р-ра для в/в и п/к введ.
(Представительство Акционер-
ного общества «Санофи-авентис
групп»). 132

ЛИКФЕРР100®

**Железа (III) гидроксид са-
харозный комплекс** 162

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
(Россия)

СОСТАВ

Раствор для внутривен-
ного введения 1 мл

активное вещество:
железа (III) гидроксид
сахарозный комплекс
(в пересчете на железо
(III)) 20 мг
вспомогательные вещества: на,
трия гидроксид — до pH 11; вода
для инъекций — до 1 мл

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Раствор: коллоидный, от
красно-коричневого до коричневого
цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат железа, регулирует метаболические процессы. Представляет собой коллоидный раствор, который состоит из сфероидальных железо-углеродных наночастиц. В ядре (центре) каждой частицы находится железа (III) гидроксид. Ядро окружено оболочкой из сахарозы, которая стабилизирует железа (III) гидроксид, медленно высвобождает биоактивное железо и сохраняет полученные частицы в коллоидном растворе. В результате образуется комплекс, молекулярная масса которого составляет приблизительно 43 кДа, вследствие чего его выведение через почки в не-



р-р для в/в введ. 20 мг/мл,
амп. темн. стекл. 5 мл,
уп. контурн. пластик.
(поддоны) 5, пач. картон. 1
Ликферр100®

измененном виде невозможно. Железо (III) в этом комплексе связано со структурами, сходными с естественным ферритином.

Активное вещество препарата — железистый гидроксид сахарозный комплекс — при попадании в организм диссоциирует в ретикулоэндотелиальной системе на железо и сахарозу. Благодаря более низкой стабильности железа сахара по сравнению с трансферрином наблюдается конкурентный обмен железа в пользу трансферрина. В результате за 24 ч переносится около 31 мг железа. Полициклический гидроксид железистый (III) частично сохраняется в виде ферритина после комплексобразования с протеиновым лигандом — апоферритином митохондрий печени. Показатель гемоглобина повышается быстрее и с большей достоверностью, чем после терапии ЛС, содержащими железо (II). Введение 100 мг железа (III) приводит к увеличению гемоглобина на 2–3%; в период беременности — на 2%. Токсичность препарата очень низкая. Терапевтический индекс равен 30 (200/7).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После однократного в/в введения препарата Ликферр100®, содержащего 100 мг железа, $C_{\max}$ железа (в среднем — 538 мкмоль) достигается спустя 10 мин после инъекции. $T_{1/2}$ — 6 ч. V_s составляет примерно 8 л, что указывает на низкое распределение железа в жидких средах организма.

Выделение железа почками первые 4 ч после инъекции составляет менее 5% от общего клиренса. Спустя 24 ч содержание железа сыворотки возвращается к первоначальному (до введения) значению, и примерно 75% сахарозы покидает сосудистое русло.

ПОКАЗАНИЯ. Железодефицитные состояния (в т.ч. железодефицитная и острая постгеморрагическая анемия)

у больных при следующих состояниях:

- необходимость быстрого восполнения железа;
- непереносимость пероральных препаратов железа;
- наличие заболеваний ЖКТ, которые делают невозможным пероральный прием препаратов железа.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата Ликферр100®;
- анемия, не связанная с дефицитом железа;
- наличие признаков перегрузки железом (гемосидероз, гемохроматоз) или нарушение процесса его утилизации;
- I триместр беременности (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

С осторожностью: бронхиальная астма; экзема; поливалентная аллергия; аллергические реакции на другие парентеральные препараты железа (в связи с высоким риском развития аллергических реакций — см. «Особые указания»); печеночная недостаточность; острые инфекционные заболевания; низкая железосвязывающая способность сыворотки и/или дефицит фолиевой кислоты; сахарный диабет (см. «Особые указания»); возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Препарат противопоказан в I триместре беременности. Во II и III триместрах беременности применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В период лактации безопасность применения препарата не установлена. Рекомендуется прекратить грудное вскармливание (при необходимости

применения препарата) или отменить препарат.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в (медленно струйно или капельно), а также в венозный участок диализной системы. Препарат не предназначен для в/м введения. Не, допустимо одномоментное введение полной (кумулятивной) терапевтической дозы препарата.

Перед введением первой терапевтической дозы необходимо назначить тест-дозу. Если в течение периода наблюдения возникли явления непереносимости, введение препарата следует немедленно прекратить. Перед вскрытием ампулы нужно осмотреть ее на наличие возможного осадка и повреждений. Можно использовать только коричневый раствор без осадка.

Капельное введение

Ликферр100® предпочтительнее вводить в ходе капельной инфузии для того, чтобы уменьшить риск выраженного снижения АД и опасность попадания раствора в околовенозное пространство. Непосредственно перед инфузией Ликферр100® нужно развести 0,9% раствором натрия хлорида в соотношении 1:20 — например 1 мл (20 мг железа) в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Полученный раствор вводится со следующей скоростью: 100 мг железа — не менее чем за 15 мин; 200 мг — в течение 30 мин; 300 мг — в течение 1,5 ч; 400 мг — в течение 2,5 ч; 500 мг — в течение 3,5 ч. Введение максимально переносимой разовой дозы, составляющей 7 мг железа/кг, следует производить в течение минимум 3,5 ч, независимо от общей дозы препарата.

Перед первым капельным введением терапевтической дозы препарата Ликферр100® необходимо ввести тест-дозу: 1 мл препарата Ликферр100® (20 мг железа) взрослым и детям с массой тела более 14 кг и половину дневной дозы (1,5 мг же-

леза/кг) детям, имеющим массу тела менее 14 кг, в течение 15 мин. При отсутствии нежелательных явлений оставшуюся часть раствора следует вводить с рекомендованной скоростью.

Струйное введение

Препарат Ликферр100® также можно вводить в виде неразведенного раствора в/в медленно, со скоростью 1 мл препарата Ликферр100® (20 мг железа) в минуту — например 5 мл препарата Ликферр100® (100 мг железа) вводится в течение 5 мин. Максимальный объем препарата не должен превышать 10 мл препарата Ликферр100® (200 мг железа) за одну инъекцию.

После инъекции больному рекомендуется на некоторое время зафиксировать руку в вытянутом положении.

Перед первым струйным введением терапевтической дозы препарата Ликферр100® следует ввести тест-дозу: 1 мл препарата Ликферр100® (20 мг железа) взрослым и детям с массой тела более 14 кг и половину дневной дозы (1,5 мг железа/кг) детям, имеющим массу тела менее 14 кг, в течение 1–2 мин. При отсутствии нежелательных явлений в течение последующих 15 мин наблюдения оставшуюся часть раствора следует вводить с рекомендованной скоростью. После инъекции больному рекомендуется зафиксировать руку в вытянутом положении.

Введение в диализную систему

Ликферр100® возможно вводить не, посредственно в венозный участок диализной системы, строго соблюдая правила, описанные для в/в инъекции.

Расчет дозы

Перед введением необходимо индивидуально рассчитать общий дефицит железа в организме по следующей формуле:

Общий дефицит железа (мг) = масса тела (кг) × (Нб в норме — Нб больно,

го (г/л) $\times 0,24$ + депонированное же, лезо (мг).

Для больных с массой тела менее 35 кг: , количество депонированного желе, за = 15 мг/кг;

, нормальный показатель Нб = 130 г/л.

Для больных с массой тела более 35 кг: , количество депонированного желе, за = 500 мг;

, нормальный показатель Нб = 150 г/л.

Коэффициент $0,24 = 0,0034 \times 0,07 \times 1000$ (содержание железа в гемогло, бине = 0,34%; объем крови = 7% от массы тела; коэффициент 1000 = пе, ревод из граммов в миллиграммы).

Затем следует рассчитать кумулятивную (курсовую) дозу препарата Ликферр100®, которую необходимо будет ввести для восполнения дефицита железа в организме, по следующей формуле:

Общий объем препарата (мл) = Общий дефицит железа (мг) / 20 мг/мл. Примерные значения общего дефицита железа и общего объема препарата для введения на курс терапии приведены в таблице.

Кратность введения определяется врачом, но не чаще чем через день.

Взрослые, в т.ч. пожилые (старше 65 лет) больные: 5–10 мл Ликферр100® (100–200 мг железа) 1–3 раза в неде, лю.

Дети: имеются лишь ограниченные данные о применении препарата у де, тей. В случае необходимости реко, мендуется вводить не более 0,15 мл препарата Ликферр100® (3 мг желе, за)/кг 1–3 раза в неделю, в зависимо, сти от показателя Нб.

Максимально переносимая разовая доза для взрослых, в т.ч. пожилых (старше 65 лет) больных

Для струйного введения: 10 мл препа, рата Ликферр100® (200 мг железа), продолжительность введения — не менее 10 мин.

Для капельного введения: в зависимо, сти от показаний, разовая доза может достигать 500 мг железа. Максимально допустимая разовая доза составляет 7 мг железа/кг и вводится 1 раз в неделю, но не более 500 мг железа.

Как правило, большие дозы ассоциируются с более высокой частотой нежелательных явлений.

Таблица

Общий объем препарата Ликферр100® для лечения

Масса тела, кг	Кумулятивная (курсовая) терапевтическая доза препарата Ликферр100® для введения							
	Нб 60 г/л		Нб 75 г/л		Нб 90 г/л		Нб 105 г/л	
	Fe, мг	мл	Fe, мг	мл	Fe, мг	мл	Fe, мг	мл
5	160	8	140	7	120	6	100	5
10	320	16	280	14	240	12	220	11
15	480	24	420	21	380	19	320	16
20	640	32	560	28	500	25	420	21
25	800	40	700	35	620	31	520	26
30	960	48	840	42	740	37	640	32
35	1260	63	1140	57	1000	50	880	44
40	1360	68	1220	61	1080	54	940	47
45	1480	74	1320	66	1140	57	980	49
50	1580	79	1400	70	1220	61	1040	52

В случае, когда общая терапевтическая доза превышает максимальную допустимую разовую дозу, рекомендуется дробное введение препарата.

Если спустя 1–2 нед после начала лечения препаратом Ликферр100® не происходит улучшение гематологии, чeskих показателей, необходимо пересмотреть первоначальный диагноз.

Расчет дозы для восполнения содержания железа после кровопотери или сдачи аутологичной крови

Доза препарата Ликферр100®, необходимая для компенсации дефицита железа, подсчитывается по указанной ниже формуле.

Если количество потерянной крови известно: в/в введение 200 мг железа (10 мл препарата Ликферр100®) приводит к такому же повышению концентрации Hb, как и переливание 1 единицы крови (400 мл с концентрацией Hb 150 г/л).

Количество железа, которое необходимо восполнить, мг = количество единиц потерянной крови $\times$ 200 или необходимый объем препарата Ликферр100®, мл = количество единиц потерянной крови $\times$ 10.

При снижении содержания Hb: следует использовать предыдущую формулу при условии, что депо железа пополнять не требуется.

Количество железа, которое нужно восполнить, мг = масса тела, кг $\times$ 0,24 $\times$ (нормальный показатель Hb – Hb больного), г/л.

Например: масса тела – 60 кг, дефицит Hb = 10 г/л – необходимое количество железа = 150 мг, необходимый объем препарата Ликферр100® = 7,5 мл.

Больные с хроническими почечными заболеваниями, находящиеся на гемодиализе получают дополнительное лечение эритропоэтином

Препарат вводится строго в/в. Сама инъекция должна проводиться как

можно медленнее, продолжительность введения увеличивается по мере повышения дозы. Процедура не представляет особой сложности для гемодиализных больных, т.к. у них обычно имеется подходящий в/в доступ. Препарат вводится в 0,9% растворе натрия хлорида в течение не менее 15 мин в течение 2 последних часов сеанса гемодиализа.

Абсолютный дефицит железа (фаза коррекции анемии)

- 30–50 мг железа/сеанс диализа или

- 1000 мг железа в течение 6–10 нед.

Фаза поддерживающей терапии

Назначаются различные дозы, в различных режимах:

- 10–25 мг железа/сеанс диализа или

, 100 мг железа / 1 раз в месяц (в зависимости от концентрации ферритина сыворотки).

Фаза коррекции гемоглобина

, 150 мг железа для повышения концентрации на 10 г/л.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЦНС:* головокружение, головная боль, потеря сознания, парестезии.

Со стороны CCC: сердцебиение, тахикардия, снижение АД, коллаптоидные состояния, чувство жара, приливы крови к лицу, периферические отеки.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, одышка.

Со стороны пищеварительной системы: преходящие вкусовые нарушения (особенно металлический привкус во рту), разлитые боли в животе, боль в эпигастриальной области, диарея, извращение вкуса, тошнота, рвота.

Со стороны кожных покровов: эритема, зуд, сыпь, нарушение пигментации, повышение потливости.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, боль в спине, отек суставов, миалгия, боль в конечностях.

Аллергические реакции: анафилакты, идные реакции, отек лица, отек горта, ни.

Прочие: астения, боль в груди, спине, чувство тяжести в груди, слабость, чувство недомогания, бледность, по, вышение температуры тела, озноб.

Местные реакции: боль и отек в месте введения (особенно при экстраваза, льном попадании препарата), фле, бит, ощущение жжения, гематома.

Если любые из указанных побочных эффектов усугубляются или разви, лись любые другие побочные эффек, ты, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Недопусти, мо одновременное назначение препа, рата Ликферр100® с лекарственными формами железа для приема внутрь, т.к. уменьшается всасывание железа из ЖКТ. Лечение пероральными пре, паратами железа можно начинать не ранее чем через 5 дней после послед, ней инъекции.

Ликферр100® можно смешивать в од, ном шприце только с 0,9% раствором натрия хлорида. Никакие другие рас, творы для в/в введения и терапевти, ческие препараты добавлять не раз, решается, поскольку существует риск преципитации и/или иного фар, мацевитического взаимодействия. Со, вместимость с контейнерами из иных материалов чем стекло, ПЭ и ПВХ, не изучена.

Если больной принимает другие пре, параты, необходимо проконсульти, роваться с врачом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* снижение АД (признаки коллапса проявляются в течение 30 мин), симп, томы гемосидероза.

Лечение: симптоматическое, при не, обходимости — ЛС, связывающие железо (хелаторы), например дефе, росамин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует строго соблюдать скорость введения препарата Ликферр100® (при быст, ром введении препарата может сни,

жаться АД). Более высокая частота развития нежелательных побочных реакций (особенно — снижение АД), в т.ч. и тяжелых, ассоциируется с увели, чением дозы. Таким образом, время введения препарата, приводимое в разделе «Способ применения и дозы», должно строго соблюдаться, даже если пациент не получает препарат в максимально переносимой разовой дозе.

В период введения препарата Ликферр100® необходимо контроли, ровать параметры гемодинамики.

Ликферр100® должен назначаться то, лько тем больным, у которых диагноз анемии подтвержден соответствую, щими лабораторными данными (на, пример результатами определения ферритина сыворотки или показате, лями гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов и их парамет, ров — среднего объема эритроцита или среднего содержания гемоглоби, на в эритроците).

В/в препараты железа могут вызы, вать аллергические или анафилакты, идные реакции, которые могут быть потенциально опасными для жизни. Больные бронхиальной астмой, экзе, мой, атопическими заболеваниями, поливалентной аллергией, аллерги, ческими реакциями на иные препара, ты железа, а также пациенты, имею, щие низкую железосвязывающую способность сыворотки и/или недо, статочность фолиевой кислоты, име, ют повышенный риск развития ал, лергических или анафилактоидных реакций (см. «Противопоказания», *С осторожностью*).

Исследования, проведенные у па, циентов, имеющих реакции повы, шенной чувствительности к декст, рану железа, показали отсутствие осложнений на фоне лечения пре, паратом.

Следует избегать проникновения препарата в околососудное простран, ство, т.к. попадание препарата Ликферр100® за пределы сосуда при,

водит к некрозу тканей и коричнево, му окрашиванию кожи. В случае раз, вития данного осложнения рекомен, дует (если игла еще находится в со, суде) ввести небольшое количество 0,9% раствора натрия хлорида. Для ускорения выведения железа и пред, отвращения его дальнейшего про, никновения в окружающие ткани ре, комендуется нанесение на место инъ, екции гепаринсодержащих препара, тов (гель или мазь наносит легкими движениями, не втирая).

Недопустимо введение препарата при наличии осадка.

В 1 мл препарата Ликферр100® содер, жится от 260 до 340 мг сахарозы. Эти данные необходимо учитывать паци, ентам с сахарным диабетом. При ка, пельном ведении препарата, в зависи, мости от показаний, максимально пе, реносимая разовая доза может дости, гать 500 мг железа, что соответствует введению 8,5 г сахарозы. При пере, счете данного количества углеводов в ХЕ (1 ХЕ = 12 г углеводов), оно соот, ветствует 0,7 ХЕ.

Во время терапии стимуляторами эритропоэза обмен железа контроли, руется при помощи таких показате, лей, как концентрация ферритина сыворотки и насыщение трансфер, рина железом (НТЖ). Определение количества гипохромных эритроци, тов и концентрации гемоглобина в ретикулоцитах помогает принять ре, шение о необходимости назначения препаратов железа в/в, когда имеет, ся гиперферритинемия и низкий НТЖ. Риск перегрузки железом компенсируется кровопотерями во время процедур, связанных с диали, зом (теряется 1–3 г железа в год). Следует регулярно контролировать концентрацию ферритина сыворот, ки. Концентрация ферритина сыво, ротки выше 500 мкг/л (при нормаль, ном показателе С-реактивного бел, ка), сохраняющаяся длительное время, может свидетельствовать о ятрогенной перегрузке железом. В

таких случаях препараты железа сле, дует отменять (терапия стимулято, рами эритропоэза должна продолжа, ться). В связи с тем, что железо сти, мулирует рост большинства микро, организмов, препараты железа сле, дует отменять при развитии острых бактериальных инфекций. Также те, рапия препаратами железа в/в дол, жна проводиться с осторожностью у пациентов с перманентными диализ, ными катетерами.

Влияниена способность управлять транспортными средствами или ра, ботать с потенциально опасными ме, ханизмами. Рекомендуется соблю, дать осторожность при управлении транспортным средством или работе с потенциально опасными механиз, мами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного введения, 20 мг/мл.* В ампулах светозащитного или бесцвет, ного стекла по 5 мл. В контурной ячейковой упаковке 5 шт. 1 контурная ячейковая упаковка в пачке из карто, на. В контурной ячейковой упаковке 3 шт. 1, 2 или 8 контурных ячейковых упаковок в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

МАЛЬТОФЕР® (MALTOFER®)

Железа (III) гидроксид
полимальтозат 161

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

СОСТАВ

Капли для приема внутрь 1 мл
активное вещество:
железо в виде полимальтозного ком, плекса гидроксида же, леза (III)..... 50 мг
вспомогательные вещества: на, трия метилпарагидроксibenзоат; натрия пропилпарагидроксiben, зоат; натрия гидроксид; вода очи,



табл. жев. 100 мг,
бл. 10, пач. картон. 3
Мальтофер®

щенная; сахароза; ароматизатор
кремовый

1 мл содержит 20 капель

1 капля содержит 2,5 мг железа

Сироп 1 мл

активное вещество:

железо в виде
полимальтозного ком-
плекса гидроксида же-
леза (III) 10 мг

вспомогательные вещества: ме-
тилпарагидроксibenзоат; про-
пилпарагидроксibenзоат; натрия
гидроксид; раствор сорбита 70%;
этанол 96% (3,25 мг); вода; саха,
роза; ароматизатор кремовый

Таблетки жевательные . . . 1 табл.

активное вещество:

железо в виде
полимальтозного ком-
плекса гидроксида же-
леза (III) 100 мг

вспомогательные вещества: дек-
страты; ванилин; натрия цикла-
мат; тальк очищенный; макрогол
6000; ароматизатор шоколадный;
порошок какао; МКЦ

Раствор для приема

внутри 1 мл



р-р для приема внутрь 20 мг/мл,
фл. стекл. 5 мл, пач. картон. 10
Мальтофер®

активное вещество:

железо в виде
полимальтозного ком-
плекса гидроксида же-
леза (III) 20 мг

вспомогательные вещества: на-
трия метилпарагидроксibenзоат;
натрия пропилапарагидроксiben-
зоат; натрия гидроксид; раствор
сорбита 70%; вода очищенная; са,
хароза; ароматизатор кремовый

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Капли для приема внутрь,
раствор для приема внутрь и сироп:
раствор темно-коричневого цвета.

Таблетки жевательные: плоскоци-
линдрические коричневого цвета, с
включениями белого цвета и риской.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Содержит
железо в виде полимальтозного ком-
плекса гидроокиси железа (III). Данный
макромолекулярный комплекс стаби-
лен и не выделяет железо в виде сво-
бодных ионов в ЖКТ. Структура пре-
парата Мальтофер® сходна с естествен-
ным соединением железа — феррити-
ном. Благодаря такому сходству, желе-
зо (III) поступает из кишечника в
кровь путем активного транспорта.

М

Всасавшееся железо связывается с ферритином и хранится в организме, преимущественно в печени. Затем в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроксида железа (III), не обладает проокислительными свойствами, в отличие от простых солей железа. Существует корреляция между выраженностью дефицита железа и уровнем его всасывания (чем больше выраженность дефицита железа, тем лучше всасывание). Наиболее активный процесс всасывания происходит в двенадцатиперстной и тонкой кишке.

Препарат Мальтофер® не вызывает окрашивания эмали зубов.

ПОКАЗАНИЯ

- латентный дефицит железа и клинически выраженный дефицит железа (железодefицитная анемия);
- профилактика дефицита железа у женщин во время беременности, грудного вскармливания, в детородном периоде, у детей, в т.ч. в подростковом возрасте, у взрослых (например вегетарианцев и пожилых людей).



сироп 10 мг/мл, фл. темн. стекл.
150 мл [с доз. колп.], пач. картон. 1
Мальтофер®

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- перегрузка железом (например ге-мосидероз и гемохроматоз);
- нарушение утилизации железа (свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия);
- нежелезодefицитные анемии (гемолитическая или мегалобластная, вызванная недостатком витамина В₁₂).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

В контролируемых исследованиях у беременных женщин после I триместра беременности не было отмечено возникновения нежелательных эффектов у матери и плода. Нет данных о нежелательном влиянии на плод во время I триместра беременности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

Принимать во время или сразу после еды (капли, раствор и сироп — смешивая с фруктовыми, овощными соками или безалкогольными напитками, таблетки — разжевывая или глотая целиком). Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа (см. табл.).



капли для приема внутрь
50 мг/мл, фл.-кап. темн. стекл.
30 мл, пач. картон. 1
Мальтофер®

Таблица

Суточные дозы препарата Мальтофер®

Категория больных	Форма препарата	Железодefицитная анемия	Латентный дефицит железа	Профилактика
Недоношенные дети	Капли для приема внутрь	1–2 капли на кг массы тела в течение 3–5 мес	—	—
Дети до 1 года	Капли для приема внутрь	10–20 капель (25–50 мг железа)	6–10 капель (15–25 мг железа)	6–10 капель (15–25 мг железа)
	Сироп	2,5–5 мл (25–50 мг железа)	*	*
Дети от 1 года до 12 лет	Капли для приема внутрь	20–40 капель (50–100 мг железа)	10–20 капель (25–50 мг железа)	10–20 капель (25–50 мг железа)
	Сироп	5–10 мл (50–100 мг железа)	2,5–5 мл (25–50 мг железа)	2,5–5 мл (25–50 мг железа)
Дети старше 12 лет	Капли для приема внутрь	40–120 капель (100–300 мг железа)	20–40 капель (50–100 мг железа)	20–40 капель (50–100 мг железа)
	Сироп	10–30 мл (100–300 мг железа)	5–10 мл (50–100 мг железа)	5–10 мл (50–100 мг железа)
Взрослые, (в т.ч. кормящие женщины)	Капли для приема внутрь	40–120 капель (100–300 мг железа)	20–40 капель (50–100 мг железа)	20–40 капель (50–100 мг железа)
	Сироп	10–30 мл (100–300 мг железа)	5–10 мл (50–100 мг железа)	5–10 мл (50–100 мг железа)
	Таблетки	1–3 табл. (100–300 мг железа)	1 табл. (50–100 мг железа)	**
	Раствор для приема внутрь	1–3 фл. (100–300 мг железа)	1 фл. (50–100 мг железа)	**
Беременные женщины	Капли для приема внутрь	80–120 капель (200–300 мг железа)	40 капель (100 мг железа)	40 капель (100 мг железа)
	Сироп	20–30 мл (200–300 мг железа)	10 мл (100 мг железа)	10 мл (100 мг железа)
	Таблетки	2–3 табл. (200–300 мг железа)	1 табл. (100 мг железа)	1 табл. (100 мг железа)
	Раствор для приема внутрь	2–3 фл. (200–300 мг железа)	1 фл. (100 мг железа)	1 фл. (100 мг железа)

М

* В связи с необходимостью назначения очень малых доз по этим показаниям рекомендуется использовать препарат Мальтофер® капли для приема внутрь.

** В связи с необходимостью назначения малых доз по этим показаниям рекомендуется использовать препарат Мальтофер® капли для приема внутрь или Мальтофер® сироп.

Продолжительность лечения клинически выраженного дефицита железа (железодefицитной анемии) составляет 3–5 мес, до нормализации уровня гемоглобина. После этого прием препарата следует

продолжить в дозировке для лечения латентного дефицита железа в течение еще нескольких месяцев, а для беременных, как минимум до родов для восстановления запасов железа.

Продолжительность лечения латентного дефицита железа составляет 1–2 мес.

В случае клинически выраженной неадекватности железа, нормализация уровня гемоглобина и восполнение запасов железа происходит лишь спустя 2–3 мес после начала лечения.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Со стороны органов ЖКТ: очень редко ($\geq 0,001\%$, $< 0,01\%$) — ощущение переполнения, давления в эпигастральной области, тошнота, запор или диарея; возможно темное окрашивание кала, обусловленное выделением неусвоенного железа, не имеющее клинической значимости.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не выявлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В случаях передозировки препарата до настоящего момента не было описано ни признаков интоксикации, ни признаков избыточного поступления железа в организм.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Больным сахарным диабетом следует учитывать, что 1 мл капель для приема внутрь содержит 0,01 ХЕ, 1 мл сиропа — 0,04 ХЕ, 1 таблетка — 0,04 ХЕ и 1 флакон (5 мл) — 0,11 ХЕ.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капли для приема внутрь, 50 мг/мл: во флаконах темного стекла, укупоренных ПЭ каплями, пельными дозаторами, закрытыми навинчиваемыми пластмассовыми крышками с предохранительными колпачками контроля первого вскрытия по 10 или 30 мл; в контейнерах полим., мерных (тубах) с интегрированными капельными дозаторами, закрытыми навинчиваемыми пластмассовыми крышками с контролем первого вскрытия и механизмом для предохранения от вскрытия детьми по 10 или 30 мл; в пачке картонной 1 фл. или контейнер полимерный.

Сироп, 10 мг/мл: во флаконах темного стекла, закрытых навинчиваемыми крышками из ПЭВД с контролем первого вскрытия и мерными колпач,

ками, надетыми на крышку, по 75 или 150 мл; в пачке картонной 1 фл.

Таблетки жевательные, 100 мг: в блистере 10 шт.; в пачке картонной 1 или 3 блистера.

Раствор для приема внутрь, 20 мг/мл: во флаконах прозрачного стекла гидроразделительного класса, укупоренных натягивающимися ПЭ крышками, по 5 мл; в пачке картонной 10 фл.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

МАЛЬТОФЕР® (MALTOFER®)

Железа (III) гидроксид полимальтозат 161

ООО «Такеда Фармасьютикалс»



р-р для в/м введ. 50 мг/мл,
амп. 2 мл, уп. контурн. яч. 5,
пач. картон. 1
Мальтофер®

СОСТАВ

Раствор для внутримышечного введения 1 мл
активное вещество:

железа (III) гидр.,
роксида поли,
мальтозат 141–182 мг
эквивалентно содержанию желе,
за — 50 мг
вспомогательные вещества: гидр.,
роксид натрия/кислота хлорид,

стоводородная — до pH 5,2–6,5;
вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Раствор коричневого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. После в/м введения железо, выделяющееся из активного компонента — железа (III) гидроксид полимальтозата, — абсорбируется главным образом печенью.

Затем оно включается в состав гемоглобина, миоглобина и железосодержащих ферментов, а также хранится в организме в виде ферритина. Ответ со стороны показателей крови при парентеральном введении железа происходит не быстрее, чем при приеме внутрь солей железа у пациентов, у которых они эффективны. Как и другие препараты железа, Мальтофер® не оказывает воздействия на эритропоэз и неэффективен при анемиях, не связанных с дефицитом железа.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После в/м введения комплекс попадает в кровоток через лимфатическую систему. $C_{\max}$ железа в плазме крови достигается примерно через 24 ч после инъекции. Из плазмы крови макромолекулярный комплекс попадает в ретикулярно-эндотелиальную систему, где расщепляется на составляющие — многоатомный гидроксид и полимальтозу (метаболизируется путем окисления). Медленное высвобождение железа является причиной его хорошей переносимости. В кровотоке железо связывается с трансферрином, в тканях хранится в составе ферритина, в костном мозге включается в гемоглобин и участвует в процессе эритропоэза. Выводится из организма лишь небольшие количества железа. В малых количествах неизмененный комплекс может проходить через плацентарный барьер, и незначительные его количества попадают в грудное молоко. Железо, связанное с

трансферрином, может проходить через плацентарный барьер, а в составе лактоферрина попадает в грудное молоко в небольших количествах.

Данных по фармакокинетике препарата у больных железодефицитной анемией нет. Хорошо известно, что всасывание железа зависит от степени тяжести железодефицитной анемии. Оно интенсивное в случае низкого гемоглобина и уменьшается по мере нормализации гемоглобина.

Степень утилизации железа не может быть выше, чем железосвязывающая способность транспортных белков.

Влияние почечной и печеночной недостаточности на фармакологические свойства железа (III) гидроксид полимальтозата неизвестны. Токсичность препарата очень низкая. LD_{50} , определенная для белых мышей при в/в введении препарата Мальтофер®, составила >2500 мг/кг железа, что в 100 раз ниже, чем для простых солей железа.

ПОКАЗАНИЯ. Железодефицитная анемия при неэффективности или невозможности приема препаратов железа внутрь (в т.ч. у пациентов с заболеваниями ЖКТ и синдромом мальабсорбции).

Препарат вводится в/м только при подтвержденном соответствующими исследованиями железодефицитном состоянии (например измерение ферритина сыворотки крови, гемоглобина (Hb), гематокрита или количества эритроцитов, а также их параметров — среднего объема эритроцита, среднего содержания Hb в эритроците или средней концентрации Hb в эритроците).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность;
- анемии, не связанные с дефицитом железа (гемолитическая, мегалобластная, вызванная недостаточностью витамина B_{12});
- нарушения эритропоэза;
- гипоплазия костного мозга;

- избыток железа в организме (гемо, хроматоз, гемосидероз);
- нарушение утилизации железа (си, дироахрестическая анемия, талассе, мия, свинцовая анемия, поздняя порфирия кожи);
- синдром Ослера-Рандю-Вебера;
- хронический полиартрит;
- бронхиальная астма;
- инфекционные болезни почек в острой стадии;
- неконтролируемый гиперпаратиреоз;
- декомпенсированный цирроз печени;
- инфекционный гепатит;
- использование для в/в введения;
- I триместр беременности;
- детский возраст до 4 мес (опыт применения препарата ограничен).

С осторожностью: нарушение функции почек и/или печени.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Клинических данных о применении препарата у беременных в настоящее время недостаточно. В исследованиях на животных не изучалась репродуктивная токсичность препарата. При беременности применять препарат следует только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или ребенка. Противоположно, казано применять препарат в I триместре беременности.

В малых количествах неизмененное железо из полимальтозного комплексу, са может проникать в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/м.

Перед первым введением необходимо провести тест: взрослым — 1/4–1/2 дозы (25–50 мг железа), с 4 мес — 1/2 суточной дозы; при отсутствии побочных реакций в течение 15

мин вводят оставшуюся часть начальной дозы.

Доза рассчитывается индивидуально и адаптируется в соответствии с общим дефицитом железа по следующей формуле:

Общий дефицит железа, мг = масса тела, кг × (нормальный уровень Hb – уровень Hb больного), г/л × 0,24* + железо запасов, мг.

При массе тела до 34 кг: нормальный уровень Hb=130 г/л, что соответствует железу запасов = 15 мг/кг.

При массе тела выше 34 кг: нормальный уровень Hb=150 г/л, что соответствует железу запасов = 500 мг.

*Фактор 0,24 = 0,0034 × 0,07 × 1000 (содержание железа в Hb = 0,34%; объем крови = 7% от массы тела; фактор 1000 = перевод из г в мг).

Общее количество ампул для введения = общий дефицит железа (мг)/100 мг.

Масса тела, кг	Общее количество мл/ампул для введения							
	Hb 60 г/л		Hb 75 г/л		Hb 90 г/л		Hb 105 г/л	
	мл	амп.	мл	амп.	мл	амп.	мл	амп.
5	3	1,5	3	1,5	3	1,5	2	1
10	6	3	6	3	5	2,5	4	2
15	10	5	9	4,5	7	3,5	6	3
20	13	6,5	11	5,5	10	5	8	4
25	16	8	14	7	12	6	11	5,5
30	19	9,5	17	8,5	15	7,5	13	6,5
35	25	12,5	23	11,5	20	10	18	9
40	27	13,5	24	12	22	11	19	9,5
45	30	15	26	13	23	11,5	20	10
50	32	16	28	14	24	12	21	10,5
55	34	17	30	15	26	13	22	11
60	36	18	32	16	27	13,5	23	11,5
65	38	19	33	16,5	29	14,5	24	12
70	40	20	35	17,5	30	15	25	12,5

Масса тела, кг	Общее количество мл/ампул для введения							
	Hb 60 г/л		Hb 75 г/л		Hb 90 г/л		Hb 105 г/л	
	мл	амп.	мл	амп.	мл	амп.	мл	амп.
75	42	21	37	18,5	32	16	26	13
80	45	22,5	39	19,5	33	16,5	27	13,5
85	47	23,5	41	20,5	34	17	28	14
90	49	24,5	43	21,5	36	18	29	14,5

Если необходимая доза превышает максимальную суточную дозу, введение препарата должно быть дробным.

Стандартная доза

Взрослым — 1 ампула ежедневно (2 мл = 100 мг железа); детям с 4 мес — дозировка определяется в зависимости от массы тела.

Максимально допустимые суточные дозы: детям с массой тела до 5 кг — 1/4 ампулы (0,5 мл = 25 мг железа), от 5 до 10 кг — 1/2 ампулы (1 мл = 50 мг железа), от 10 до 45 кг — 1 ампула (2 мл = 100 мг железа); взрослым — 2 ампулы (4 мл = 200 мг железа). Если ответная реакция со стороны гематологических параметров (например увеличение уровня Hb примерно на 0,1 г/дл в сут, ки) отсутствует через 1–2 нед, первоначальный диагноз следует пересмотреть. Общая доза препарата на курс лечения не должна превышать рассчитанное число ампул.

Техника инъекции (см. Рисунки):



Рисунок 1



Рисунок 2



Рисунок 3



Рисунок 4

Техника инъекции имеет решающее значение. В результате неправильного введения препарата могут возникнуть болевые ощущения и окрашивание кожи в месте инъекции. Описанная ниже методика вентро-ягодичной инъекции рекомендована вместо обшпринятой — в верхний наружный квадрант большой ягодичной мышцы:

а) длина иглы должна быть не менее 5–6 см. Просвет иглы не должен быть слишком широким. Для детей, а также для взрослых с небольшой массой тела иглы должны быть короче и тоньше;

б) место инъекции определяется следующим образом (см. Рисунок 1): по линии позвоночного столба на уровне, соответствующем пояснично-подвздошному сочленению, зафиксировать точку А. Если больной лежит на правом боку, расположить средний палец левой руки в точке А. Отставить указательный палец от среднего так, чтобы он находился под линией подвздошного гребня в точке В. Треугольник, располагающийся между проксимальными фалангами среднего и указательного пальцев является местом инъекции (см. Рисунок 2).

с) инструменты дезинфицируются обычным методом; прежде чем ввести иглу, необходимо сдвинуть кожу примерно на 2 см (см. Рисунок 3) для того, чтобы хорошо закрыть канал прокола после извлечения иглы. Это предотвращает проникновение введенного раствора в подкожные ткани и окрашивание кожи;

д) расположить иглу вертикально по отношению к поверхности кожи, под большим углом к точке подвздошно-го сочленения, чем к точке бедренного сустава (см. Рисунок 4);

е) после инъекции медленно извлечь иглу и прижать пальцем участок кожи, прилегающий к месту инъекции, примерно на 1 мин;

ф) после инъекции больному необходимо подвигаться.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Редко — возможны артралгия, увеличение лимфатических узлов, лихорадка, головная боль, диспепсия (тошнота, рвота).

Очень редко — возможны аллергические или анафилактические реакции.

Местные реакции (при неправильной технике введения препарата): покраснение, нагноение, болезненность в месте введения, воспаление.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Как и все другие препараты железа, Мальтофер® не следует применять одновременно с железосодержащими препаратами для приема внутрь, поскольку всасывание последних из ЖКТ уменьшается. Поэтому лечение железом, содержащими препаратами для приема внутрь следует начинать не ранее чем через 1 нед после последней инъекции препарата Мальтофер®.

Одновременный прием ингибиторов АПФ (например эналаприл) может вызвать усиление системных эффектов парентеральных препаратов железа.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* на сегодняшний день о случаях передозировки железом не сообщалось. Передозировка может вызывать острую перегрузку железом, которая проявляется симптомами гемосидероза.

Лечение: рекомендуется применять симптоматические средства и, если необходимо, — вещества, связывающие железо (хелаты), например дефероксамин (в/в).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед применением ампулы следует осмотреть на наличие осадка и повреждения. Применять можно только ампулы без осадка и повреждений. После вскрытия ампулы препарат Мальтофер® следует вводить немедленно. Мальтофер® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами. Парентеральные препараты железа могут вызывать аллергические и анафилактические реакции. В случае умеренно

выраженных аллергических реакций следует назначить антигистаминные препараты; при развитии тяжелой анафилактической реакции необходимо немедленное введение эпинефрина (адреналина). Должны быть доступны средства сердечно-легочной реанимации.

Следует соблюдать осторожность при введении препарата пациентам с аллергией, а также печеночной и почечной недостаточностью.

Побочные эффекты, возникающие у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, могут усугубить течение основного заболевания.

Больные бронхиальной астмой или имеющие низкую железосвязывающую способность сыворотки крови и/или недостаточность фолиевой кислоты относятся к группе высокого риска развития аллергических или анафилактических реакций.

Введение детям до 4-месячного возраста не рекомендуется вследствие отсутствия опыта. У детей парентеральные препараты железа могут отрицательно влиять на течение инфекционного процесса.

Влияние способности управлять транспортными средствами и механизмами. Не изучалось.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутримышечного введения, 50 мг/мл:* в бесцветных прозрачных стеклянных ампулах (I тип по Европейской Фармакопее), имеющих насечку и технические цветные метки в виде ободка и точки на шейке ампулы, по 2 мл. По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из ПВХ. По 1 или 20 ячейковых упаковок помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

**МАЛЬТОФЕР® ФОЛ
(MALTOFER® FOL)**

Железа (III) гидроксид полимальтозат + Фолиевая кислота* 162

ООО «Такеда Фармасьютикалс»



табл. жев., бл. 10, пач. картон. 3
Мальтофер® Фол

СОСТАВ

Таблетки жевательные 1 табл.
активное вещество:

железа (III) гидроксид полимальтозат

(эквивалентно 100 мг железа)

фолиевая кислота 0,35 мг
вспомогательные вещества: декстраты; макрогол 6000; тальк очищенный; натрия цикламат; ванилин; какао порошок; ароматизатор шоколадный; МКЦ

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки плоскоцилиндрические коричневого цвета, с включениями белого цвета и риской.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Мальтофер® Фол содержит железо в виде полимальтозного комплекса гидроксида железа (III). Данный макромолекулярный комплекс стабилен и не выделяет железо в виде свободных ионов в ЖКТ. Структура Мальтофер® Фол сходна с естественным соединением железа ферритина. Благодаря такому сходству железо (III) поступает из ки-

шечника в кровь путем активного транспорта. Именно это свойство объясняет невозможность передозировки препарата в отличие от простых солей железа, всасывание которых происходит по градиенту концентрации. Всосавшееся железо связывается с ферритином и хранится в организме, преимущественно в печени. Затем в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроксида железа (III), не обладает прооксидантными свойствами, в отличие от простых солей железа. Существует корреляция между выраженностью дефицита железа и уровнем его всасывания (чем больше выраженность дефицита железа, тем лучше всасывание). Наиболее активный процесс всасывания происходит в двенадцатиперстной и тонкой кишке.

Фолиевая кислота — витамин группы В — стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, в обмене холина.

Мальтофер® Фол в лекарственной форме таблетки жевательные не вызывает окрашивания эмали зубов.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа (железодефицитной анемии);
- профилактика дефицита железа и фолиевой кислоты (в т.ч. до, во время и после беременности, в период лактации).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- перегрузка железом (гемохроматоз, гемоsiderоз);
- нарушение утилизации железа (свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия, талассемия);
- нежелезодефицитные анемии (гемолитическая анемия или мегалобластная анемия, вызванная недостатком витамина B₁₂).

М

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В контролируемых исследованиях у беременных женщин во II и III триместрах беременности не было отмечено нежелательного влияния препарата на мать и плод. Нет данных о нежелательном влиянии препарата на плод во время I триместра беременности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

Принимать во время или сразу после еды, разжевывая или проглатывая целиком.

Дозировка препарата и продолжительность терапии зависят от выраженности дефицита железа. Суточную дозу препарата можно принимать 1 раз в день.

Лечение клинически выраженного дефицита железа (железодефицитной анемии): 1 табл. 1–3 раза в день в течение 3–5 мес до нормализации уровня гемоглобина крови. После этого прием препарата следует продолжить в течение еще нескольких месяцев для того, чтобы восстановить запасы железа в организме (по 1 табл. в день).

Беременным женщинам следует принимать 1 табл. Мальтофер® Фол 2–3 раза в день до нормализации гемоглобина. Затем терапию следует продолжить в дозировке 1 табл. в день, как минимум до родов (для восстановления запасов железа).

Для терапии латентного дефицита железа и профилактики недостаточности железа и фолиевой кислоты пациентам следует принимать 1 табл. препарата в день.

Продолжительность лечения клинически выраженного дефицита железа (железодефицитной анемии) составляет 3–5 мес до нормализации уровня гемоглобина.

После этого прием препарата следует продолжить в дозировке для лечения латентного дефицита железа в течение

еще нескольких месяцев, а для беременных, как минимум до родов (для восстановления запасов железа).

Продолжительность лечения латентного дефицита железа составляет 1–2 мес. В случае клинически выраженной недостаточности железа нормализация уровня гемоглобина и восстановление запасов железа происходит лишь спустя 2–3 мес после начала лечения.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Очень редко ($\geq 0,001\%$, $< 0,01\%$) могут отмечаться признаки раздражения ЖКТ (ощущение переполнения, давления в эпигастриальной области, тошнота, запор или диарея), а также аллергические реакции на фолиевую кислоту. Возможно темное окрашивание стула, обусловленное выделением невоссавшегося железа (клинического значения не имеет).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Взаимодействие с другими ЛС не выявлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. До настоящего времени в случаях передозировки препарата не сообщалось ни об интоксикации, ни о признаках перегрузки железом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Одна табл. летка Мальтофер® Фол содержит 0,04 ХЕ, что необходимо учитывать при назначении пациентам с сахарным диабетом.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки жевательные, 100 мг+0,35 мг: в блистере, по 10 шт.; в пачке картонной 1 или 3 блистера.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

**МАСТОДИНОН®
(MASTODYNON®)**

Bionorica SE (Германия)

СОСТАВ

✦ Капли для приема

внутрь. 100 г

активные вещества:

<i>Vitex agnus castus</i> (<i>Agnus castus</i>) D1	20 г
<i>Caulophyllum</i> <i>thalicroides</i> D4	10 г
<i>Cyclamen europaeum</i> (<i>Cyclamen</i>) D4	10 г
<i>Strychnos ignatii</i> (<i>Ignatia</i>) D6	10 г
<i>Iris versicolor</i> (<i>Iris</i>) D2	20 г
<i>Lilium lancifolium</i> (<i>Lilium tigrinum</i>) D3	10 г

вспомогательные вещества: эта,
нол — 47–53 об.%

❖ **Таблетки** 1 табл.

активные вещества:

<i>Vitex agnus castus</i> (<i>Agnus castus</i>)	162 мг
<i>Caulophyllum</i> <i>thalicroides</i> D4	81 мг
<i>Cyclamen europaeum</i> (<i>Cyclamen</i>) D4	81 мг
<i>Strychnos ignatii</i> (<i>Ignatia</i>) D6	81 мг
<i>Iris versicolor</i> (<i>Iris</i>) D2	162 мг
<i>Lilium lancifolium</i> (<i>Lilium tigrinum</i>) D3	81 мг

вспомогательные вещества: крах-
мал картофельный; магния стеа-
рат; лактозы моногидрат

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Капли для приема внутрь: прозрачная, слегка желтоватая жид-
кость с ароматным запахом. Возмо-
жен легкий помутнение или выпадение
незначительного осадка в процессе
хранения.

Таблетки: круглые, плоскоцилин-
дрической формы с фаской, бежевого
цвета, возможны вкрапления свет-
ло-коричневого цвета.

ПОКАЗАНИЯ. В качестве симпто-
матического средства по рекоменда-
ции врача при следующих состояни-
ях:

- предменструальный синдром (мас-
тодиния, напряженность молочных
желез, психическая лабильность,
запор, отеки, головная боль/миг-
рень);
- фиброзно-кистозная мастопатия;

- нарушения менструального цикла
и/или бесплодие, вызванные недос-
точностью желтого тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к
компонентам препарата;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 12 лет;
- злокачественные заболевания мо-
лочных желез.

Таблетки из-за содержания лактозы
противопоказаны для пациентов,
страдающих унаследованной непер-
еносимостью галактозы, генетическим
дефицитом лактазы или нарушением
всасывания глюкозы и галактозы.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕ-
НОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУ-
ДЬЮ.** Противопоказано при беремен-
ности и грудном вскармливании.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДО-
ЗЫ.** Внутрь, с небольшим количест-
вом жидкости по 30 капель или по 1
табл. 2 раза в день (утром и вечером)
на протяжении не менее 3 мес, без пе-
рерыва в период менструации. Улуч-
шение наступает, как правило, через 6
нед. Если после прекращения приема

М





жалобы возобновляются, то терапию следует продолжить после консультации с лечащим врачом.

Перед употреблением капель флакон взбалтывать.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции.

В очень редких случаях возможны боли в желудке, тошнота, небольшое увеличение веса, зудящие экзантемы, угри, головная боль, а также в связи с содержанием *Agnus castus*, может возникнуть временное психомоторное возбуждение, спутанность сознания и галлюцинации. В этих случаях следует обратиться к врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Возможно ослабление действия препарата при одновременном приеме антагонистов дофамина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Если во время приема препарата наступит беременность, то прием препарата следует прекратить.

Капли из-за содержания этанола (47–53 об.%) не следует применять после успешного антиалкогольного лечения, а при заболеваниях печени

их следует применять только после консультации с врачом.

В рекомендуемых дозировках не влияет на быстроту реакции при управлении транспортными средствами и механизмами.

Лечение гомеопатическими средствами не исключает применения других ЛС.

Возможно легкое помутнение или выпадение незначительного осадка в процессе хранения. Это не влияет на эффективность препарата (для капель).

Известно, что при гомеопатическом лечении такие вредные привычки, как курение и употребление алкоголя оказывают отрицательное воздействие на эффективность гомеопатического лекарства.

При длительных, неясных и повторяющихся жалобах следует посетить врача, т.к. речь может идти о заболеваниях, требующих лечения под наблюдением врача.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капли для приема внутрь: во флаконах темного стекла с дозирующим капельным устройством сверху, с навинчивающейся крышечкой, предохранительным кольцом, по 30, 50 или 100 мл; Каждый флакон-капельницу помещают в пачку картонную.

Таблетки: в блистерах по 20 шт.; в пачке картонной 3 или 6 блистеров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

МИКАМИН® (MYCAMINE®)

*Микафунгин** 234

Astellas Pharma Europe B.V.

СОСТАВ

Лизофиллизат для приготовления раствора для инфузий 1 фл.

активное вещество:

микафунгин (в виде микафунгина натрия) 50 мг
100 мг

вспомогательные вещества: лак, тозы моногидрат — 200 мг; ли, монная кислота безводная — q.s. до pH 5–7; натрия гидроксид — q.s. до pH 5–7

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизированная масса белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Мика, фунгин неконкурентно ингибирует синтез 1,3-β-D-глюкана, важного ком, понента клеточной стенки грибов. 1,3-β-D-глюкан отсутствует в клетках млекопитающих. Микафунгин обла, дает фунгицидной активностью в от, ношении грибов рода *Candida* spp. и оказывает выраженное фунгистатиче, ское действие против *Aspergillus* spp.

Спектр активности

Микафунгин *in vitro* активен в отношении различных видов грибов *Candida* spp., в т.ч. *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida kefyr*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*, и *Aspergillus* spp., в т.ч. *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus versicolor*, а также диморфных грибов (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*). Препар, рат *in vitro* неактивен против *Cryptococcus* spp., *Pseudallescheria* spp., *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp., *Zygomycetes* spp. Вероят, ность развития вторичной резистент, ности к препарату является очень низкой.

Минимальная ингибирующая кон, центрация для грибов рода *Candida* представлена в таблице 1.

Таблица 1

Вид грибов рода <i>Candida</i>	Минимальная ингибирующая концентрация, мг/л (Европейские данные)
<i>Candida albicans</i>	0,007–0,25
<i>Candida glabrata</i>	0,007–0,12

Вид грибов рода <i>Candida</i>	Минимальная ингибирующая концентрация, мг/л (Европейские данные)
<i>Candida tropicalis</i>	0,007–0,12
<i>Candida krusei</i>	0,015–0,12
<i>Candida kefyr</i>	0,03–0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	0,12–2
<i>Candida guilliermondii</i>	0,5
<i>Candida lusitanae</i>	0,12–0,25
<i>Candida</i> spp. (в т.ч. <i>C. famata</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. lipolytica</i> , <i>C. pelliculosa</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. stellatoidea</i> и <i>Czeizlanoides</i>)	0,015–0,5

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Препарат вводят в/в. В диапазоне суточных доз 12,5–200 мг и 3–8 мг/кг микафунгин характеризуется линейной фармакокинетикой. Нет данных о системной кумуляции препарата при повторном введении, C_{ss} устанавливается в течение 4–5 дней с начала применения.

Распределение

После в/в введения концентрация микафунгина биэкспоненциально снижается. Микафунгин быстро распределяется в тканях. В системном





кровотоке микафунгин активно связывается с белками плазмы (>99%), главным образом с альбумином. Связывание с альбумином остается стабильным в диапазоне концентраций 10–100 мкг/мл. V_{ss} — 18–19 л.

Метаболизм

Микафунгин циркулирует в системном кровотоке преимущественно в неизмененном виде. Было показано, что микафунгин метаболизируется с образованием нескольких соединений; из них M1 (катехоловая форма), M2 (метоксипроизводное M1) и M5 (образуется в результате гидроксилирования боковой цепи) производные микафунгина определяются в не больших количествах в системном кровотоке. Метаболиты не оказывают существенное влияние на эффективность микафунгина.

Несмотря на то что *in vitro* микафунгин может метаболизироваться изоферментами СУР3А, гидроксилирование при участии изоферментов СУР3А не является основным путем метаболизма препарата *in vivo*.

Элиминация и экскреция

$T_{1/2}$ — 10–17 ч, не меняется в диапазоне доз до 8 мг/кг после однократного

и повторных введений препарата. Общий клиренс у здоровых добровольцев и взрослых пациентов как при однократном, так и при повторных введениях составил 0,15–0,3 мл/мин/кг и не зависел от дозы. Через 28 дней после однократного введения 25 мг 14 C-микафунгина здоровым добровольцам 11,6% радиоактивной метки обнаруживали в моче и 71% — в фекалиях, что свидетельствует о преимущественно непечечной элиминации микафунгина. Метаболиты M1 и M2 обнаруживались в плазме в следовых концентрациях, а метаболит M5 составил 6,5% от исходного соединения.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Дети. У детей AUC пропорциональна дозе препарата в диапазоне 0,5–4 мг/кг. Клиренс зависит от возраста: средние величины клиренса у детей младшего возраста (2–11 лет) примерно в 1,3 раза выше, чем у детей старшего возраста (12–17 лет) и взрослых. Средний клиренс у недоношенных новорожденных (около 26 нед) примерно в 5 раз больше, чем у взрослых.

Пожилые пациенты. При инфузионном введении 50 мг микафунгина в течение 1 ч фармакокинетические параметры у лиц пожилого возраста (66–78 лет) существенно не отличались от таковых у молодых (20–24 года).

Пациенты с нарушенной функцией печени. В исследовании, проводившемся с участием 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (индекс Чайлд-Пью 7–9), фармакокинетика микафунгина незначительно отличалась от фармакокинетики у 8 здоровых добровольцев. В исследовании, проводившемся с участием 8 пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (индекс Чайлд-Пью 10–12), наблюдалась сниженная концентрация микафунгина в плазме и повышенная

концентрация в плазме гидроксида метаболита (М5) по сравнению с данными, полученными у 8 здоровых добровольцев.

Пациенты с почечной дисфункцией. Тяжелая почечная недостаточность (клубочковая фильтрация <30 мл/мин) не оказывала существенное влияние на фармакокинетику микафунгина.

Пол/раса. Пол и раса не оказывали существенное влияние на фармакокинетические параметры микафунгина.

ПОКАЗАНИЯ. Взрослые, в т.ч. пожилые, и подростки ≥ 16 лет:

- лечение инвазивного кандидоза;
- лечение кандидоза пищевода у пациентов, которым требуется в/в применение противогрибковых препаратов;
- профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов <500/мкл) в течение 10 дней и более.

Дети, в т.ч. новорожденные, и подростки <16 лет:

- лечение инвазивного кандидоза;
- профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов <500/мкл) в течение 10 дней и более.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция).

С осторожностью: тяжелые нарушения функции печени; хронические заболевания печени (фиброз печени, цирроз печени, вирусный гепатит, неонатальные заболевания печени

или врожденные дефекты ферментов); сопутствующая гепатотоксическая и/или генотоксическая терапия; детский возраст (особенно до 1 года); почечная недостаточность; одновременное применение с сиролимусом, нифедипином, итраконазолом и амфотерицином В.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Клинического опыта применения препарата у беременных нет. В исследованиях на животных отмечалось проникновение микафунгина через плацентарный барьер, а также репродуктивная токсичность. Поэтому Микамин® следует применять во время беременности, только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Неизвестно, проникает ли микафунгин в грудное молоко. Решение о продолжении/прекращении грудного вскармливания или о продолжении/прекращении лечения препаратом Микамин® следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения препаратом Микамин® для матери.

В исследованиях на животных отмечались токсические эффекты в отношении тестисов. Микафунгин может оказывать потенциальное влияние на репродуктивный потенциал мужчин.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в.

Режим дозирования препарата Микамин® с учетом показаний, возраста и массы тела пациента представлен в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Режим дозирования препарата Микамин® у взрослых, в т.ч. пожилых, и подростков ≥ 16 лет

Показания	Масса тела >40 кг	Масса тела ≤ 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/день*	2 мг/кг/день*

Показания	Масса тела >40 кг	Масса тела ≤40 кг
Лечение кандидоза пищевода	150 мг/день ³	мг/кг/день
Профилактика кандидоза	50 мг/день ¹	мг/кг/день

* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/день для пациентов массой тела >40 кг или до 4 мг/кг/день для пациентов массой тела ≤40 кг.

Таблица 3

Режим дозирования препарата Микамин® у детей и подростков <16 лет

Показания	Масса тела >40 кг	Масса тела ≤40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/день*	2 мг/кг/день*
Профилактика кандидоза	50 мг/день ¹	мг/кг/день

* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/день для пациентов массой тела >40 кг или до 4 мг/кг/день для пациентов массой тела ≤40 кг.

Лечение инвазивного кандидоза по продолжительности должно составлять не менее 14 дней. Противогрибковое лечение следует продолжать в течение по меньшей мере 1 нед после получения двух последовательных отрицательных результатов исследования крови и исчезновения клинических признаков кандидоза.

Для лечения кандидоза пищевода Микамин® следует применять по меньшей мере в течение 1 нед после разрешения клинических признаков.

Для профилактики кандидоза Микамин® следует применять по меньшей мере в течение 1 нед после восстановления уровня нейтрофилов. Опыт профилактического применения препарата Микамин® у детей младше 2 лет ограничен.

Режим дозирования у отдельных категорий пациентов

При легкой и средней степени тяжести нарушениях функции печени коррекция режима дозирования препарата не требуется. В настоящее время недостаточно данных о применении препарата Микамин® у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому использовать его у данной категории пациентов не рекомендуется. При почечной недостаточности режим дозирования не меняется. Раствор препарата Микамин® для инфузии готовят при комнатной температуре с соблюдением правил асептики следующим образом.

1. Пластиковый колпачок необходимо снять с флакона, а пробку дезинфицировать спиртом.

2. 5 мл 0,9% раствора хлорида натрия для инфузий или 5% раствора декстрозы, отбираемых из флакона/пакета на 100 мл, следует медленно ввести в каждый флакон с порошком по внутренней стенке. При приготовлении раствора свести к минимуму количество образующейся пены. Необходимо использовать указанное в таблице 4 количество флаконов препарата Микамин®, чтобы получить необходимую для инфузии дозу препарата в мг (см. ниже).

3. Флакон следует поворачивать осторожно. Не встряхивать. Порошок должен раствориться полностью. Концентрат следует использовать немедленно. Флакон предназначен для однократного применения. Неиспользованный раствор следует выбросить.

4. Полученный концентрат забирают из флакона и перемещают во флакон/пакет с инфузионным раствором, из которых он был первоначально взят (см. п. 2). Приготовленный раствор для инфузий следует использовать немедленно. Он остается стабильным до 96 ч при температуре 25 °C при условии защиты от света и

приготовлении в соответствии с при, введенным выше описанием.

5. Флакон/пакет для инфузий следует осторожно перевернуть, но не взбалтывать, чтобы избежать образования пены. Нельзя использовать раствор, если он мутный или содержит осадок.

6. Флакон/пакет, содержащий приготовленный раствор для инфузий, следует поместить в закрывающийся не прозрачный мешок с целью защиты от света.

После приготовления раствора его следует вводить в/в, капельно в течение 1 ч. Более быстрая инфузия может увеличивать риск гистаминоспазмов, редованных реакций.

Восстановленный раствор во флаконе
Химическая и физическая стабильность сохраняются до 48 ч при 25 °C, если в качестве растворителя используется 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы.

Готовый раствор для инфузий

Химическая и физическая стабильность сохраняется до 96 ч при 25 °C, если обеспечивается защита от света, а в качестве растворителя используется 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы. Микамин® не содержит консервантов. Приготовленные растворы следует использовать немедленно. В норме время хранения не должно превышать 24 ч при температуре от 2 до 8 °C.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При анализе данных по безопасности в зависимости от пола или расы не было выявлено клинически значимых различий.

Нежелательные реакции по разным органам и системам с указанием частоты приведены ниже: часто ($1/100$ – $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ – $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ – $1/1000$); частота неизвестна (имеющиеся данные не позволяют определить частоту).

Со стороны крови и лимфатической системы: часто — лейкопения, нейтропения, анемия; нечасто — панцитопения, тромбоцитопения, эозинофилия, гипопальминемия; редко — гемолитическая анемия, гемолиз; частота неизвестна — диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Со стороны иммунной системы: нечасто — анафилактические/анафилатоидные реакции, реакции гиперчувствительности.

Со стороны обмена веществ и питания: часто — гипокалиемия, гипомagneмизация, гипокальциемия; нечасто — гипонатриемия, гиперкалиемия, гипофосфатемия, анорексия.

Нарушения психики: нечасто — бессонница, тревожность, нарушение сознания.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль; нечасто — сонливость,

М

Таблица 4

Приготовление раствора для инфузий

Доза, мг	Флакон Микамин® 2, предназначенный для приготовления, фл./мг	Количество 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы, добавляемых во флаконы, мл	Объем восстановленного раствора и концентрация активного вещества	Концентрация готового раствора (при использовании 100 мл раствора 2 теля), мг/мл
50	1/50	5	примерно 5 мл (10 мг/мл)	0,5
100	1/100	5	примерно 5 мл (20 мг/мл)	1
150	1/100 + 1/50	5	примерно 10 мл	1,5
200	2/100	5	примерно 10 мл	2

тремор, головокружение, извращение вкуса, гипергидроз.

Со стороны сердца: нечасто — тахикардия, учащенное сердцебиение, брадикардия.

Со стороны сосудов: часто — флебит (преимущественно у ВИЧ-инфицированных пациентов с периферическими катетерами); нечасто — артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, гиперемия; частота не известна — шок.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — одышка.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, рвота, диарея, боль в животе; нечасто — диспепсия, запоры.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — повышение активности ЩФ, АЛТ, АСТ, билирубина в сыворотке крови (включая гипербилирубинемию), изменение функциональных печеночных тестов; нечасто — печеночная недостаточность, повышение активности ГГТП, желтуха, холестаз, гепатомегалия, гепатит; частота неизвестна — гепатоцеллюлярные поражения, в т.ч. случаи летального исхода.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто — сыпь; нечасто — крапивница, зуд, эритема; частота неизвестна — токсические высыпания на коже, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — повышение концентрации креатинина, мочевины в сыворотке крови, прогрессирование почечной недостаточности; частота не известна — нарушение функции почек, острая почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — гипертермия, озноб; нечасто — образование тромба, боль в месте инъекции, воспаление в месте инфузий, периферический отек.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто — повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови.

Педиатрические пациенты

Частота некоторых нежелательных реакций, перечисленных ниже, у детей была выше, чем у взрослых. Кроме того, у детей до 1 года в два раза чаще, чем у детей старшего возраста, выявляли увеличение активности АЛТ, АСТ, ЩФ.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто — тромбоцитопения.

Со стороны сердца: часто — тахикардия.

Со стороны сосудов: часто — артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — гипербилирубинемия, гепатомегалия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — острая почечная недостаточность, повышение концентрации мочевины в сыворотке крови.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Микафунгин обладает низким потенциалом взаимодействия с ЛС, которые метаболизируются с участием фермента СУРЗА.

Микамин® нельзя смешивать или вводить пациентам одновременно с другими фармацевтическими продуктами, за исключением 0,9% раствора хлорида натрия и 5% раствора декстрозы.

При одновременном применении микафунгина с такими препаратами, как микофенолат мофетил, циклоsporин, такролимус, преднизолон, сиролимус, нифедипин, флуконазол, ритонавир, рифампицин, итраконазол, вориконазол и амфотерицин В, коррекция режима дозирования микафунгина не требуется.

При использовании микафунгина AUC итраконазола, сиролимуса и нифедипина незначительно увеличивалась — на 22, 21 и 18% соответст-

венно. Совместное применение микафунгина и амфотерицина В дезоксихолата ассоциировалось с 30% по вышением экспозиции амфотерицина на В дезоксихолата. Поскольку это может иметь клиническое значение, к такому совместному применению следует прибегать только в том случае, если польза явно превышает риск, с тщательным контролем токсичности амфотерицина В дезоксихолата.

Пациентам, получающим сиролimus, нифедипин или итраконазол в комбинации с препаратом Микамин®, необходимо мониторинг с целью выявления токсического действия сиролимуса, нифедипина или итраконазола и, при необходимости, снижения дозы указанных препаратов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Нет данных о передозировке микафунгина.

Лечение: в случае возможной передозировки следует применять общие поддерживающие меры и симптоматическое лечение. Микафунгин характеризуется высокой степенью связывания с белками и не выводится при диализе.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При введении микафунгина возможны анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок. При их возникновении необходимо прекратить инфузию микафунгина и назначить необходимое лечение.

При применении микафунгина возможно появление эксфолиативных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Если у пациентов развивается сыпь, их следует тщательно контролировать и прекратить прием микафунгина в случае его прогрессирования.

В редких случаях у пациентов на фоне лечения микафунгином наблюдались гемолиз, включая острый внутрисосудистый гемолиз, и гемолитическая анемия.

При появлении клинических или лабораторных признаков гемолиза, следует обеспечить тщательный мониторинг состояния пациента и оценить соотношение риска и пользы продолжения лечения.

При использовании микафунгина отмечено изменение функции почек, в т.ч. развитие почечной недостаточности, поэтому во время лечения необходимо обеспечить тщательный мониторинг функции почек.

Применение микафунгина может сопровождаться значительным ухудшением функции печени (увеличение активности АЛТ, АСТ или общего билирубина, более чем в 3 раза превышающее ВГН) как у здоровых добровольцев, так и у пациентов. В отдельных случаях отмечали более тяжелую дисфункцию печени (гепатит или печеночная недостаточность с летальным исходом). У пациентов в возрасте до 2 лет увеличен риск гепатотоксичности. У крыс при применении препарата в течение >3 мес наблюдалось появление локальных очагов измененных гепатоцитов и формирование печеночно-клеточных опухолей. Значимость этого факта для клинического применения препарата у пациентов не установлена. В процессе лечения микафунгином необходимо обеспечить тщательный мониторинг функции печени. Для того, чтобы свести к минимуму риск адаптивной регенерации и, как следствие, возможного последующего образования опухолей печени, при значительном или персистирующем повышении активности АЛТ, АСТ рекомендуется отмена препарата. Лечение микафунгином следует проводить, тщательно взвешивая соотношение риска и пользы, особенно у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или хроническими заболеваниями печени, которые представляют собой предопухолевые состояния, такие как выраженный фиброз печени, цирроз, вирусный гепа-

тит, болезни печени у новорожденных или врожденные ферментопатии, а также в случае одновременного применения препаратов, оказывающих гепатотоксическое и/или генотоксическое действие.

Частота некоторых побочных реакций была выше у детей, чем у взрослых пациентов. У детей до 1 года примерно в два раза отмечалось увеличение активности АЛТ, АСТ и ЩФ, чем у детей старше 1 года. Наиболее вероятной причиной этих различий было разное исходное состояние детей до 1 года в клинических исследованиях по сравнению с детьми более старшего возраста и взрослыми больными. На момент включения в исследование доля больных с нейтропенией, после аллогенной трансплантации костного мозга, а также со злокачественными гематологическими образованиями среди детей (соответственно 40,2, 29,4 и 29,1%), была в несколько раз выше, чем среди взрослых (соответственно 7,3, 13,4 и 8,7%).

Влияние способности управлять транспортными средствами и работой с механизмами. Никаких исследований по оценке влияния микафунгина на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами не проводилось. Однако возможно возникновение нежелательных реакций, которые могут отрицательно повлиять на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг и 100 мг. По 52,5 или 106 мг микафунгина (в виде микафунгина натрия) во флаконе из бесцветного стекла (тип I), укупоренном пробкой, колпачком из алюминия/полипропилена и упаковочной термоусадочной пленкой. По 1 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Микафунгин* (Micafungin*)

Синонимы

Микамин®: лиоф. д/р-ра
д/инф. (Astellas Pharma Europe
B.V.) 226

МИКОСИСТ® (MYCOSYST®)

Флуконазол* 381

Gedeon Richter (Венгрия)



СОСТАВ

✦ Капсулы 1 капс.

активное вещество:

флуконазол 50 мг
100 мг
150 мг

вспомогательные вещества:

кремния диоксид коллоидный —
0,3/0,6/0,9 мг; магния стеарат —
1,2/2,4/3,6 мг; тальк — 3,3/6,6/9,9
мг; повидон — 3,6/7,2/10,8 мг;
крахмал кукурузный —
12,1/24,2/36,3 мг; лактоза безвод-
ная — 49,5/99/148,5 мг

твердая желатиновая капсула

корпус: титана диоксид (С.І.77891, Е171) — 2/2/2%; же, латин — до 100/100/100%

крышечка: индигокармин (С.І.73015, Е132) — 0,0086/0,0471/0,2513%; титана диоксид (С.І.77891, Е171) — 4/4/1,5%; желатин — до 100/100/100%

Раствор для инфузий 1 фл.

активное вещество:

флуконазол 200 мг

вспомогательные вещества: на, трия хлорид — 900 мг; вода для инъекций — до 100 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Содержимое капсул: белый

или почти белый порошок или плотная порошкообразная масса.

Капсулы 50 мг: твердые желатиновые, размер №4 (Coni-Snap). Крышечка — светло-синяя, непрозрачная (L910); корпус — белый, непрозрачный (L500).

Капсулы 100 мг: твердые желатиновые, размер №2 (Coni-Snap). Крышечка — бирюзовая, непрозрачная (L890); корпус — белый, непрозрачный (L500).

Капсулы 150 мг: твердые желатиновые, размер №1 (Coni-Snap). Крышечка — синяя, непрозрачная (L860); корпус — белый, непрозрачный (L500).

Раствор для инфузий: бесцветный или слегка окрашенный прозрачный.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Флуконазол — представитель класса производных триазола, является селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в эргостерол; увеличивает проницаемость клеточной мембраны. Флуконазол, являясь высококонцентрационным для цитохрома Р450 грибов, практически не угнетает систему цитохрома Р450 в организме человека (в сравнении с ит,

раконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома Р450 окислительные процессы в микросомах печени человека). Не обладает андрогенной активностью. Препарат активен при микозах, вызванных *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Капсулы

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его биодоступность — 90%. T_{max} после приема внутрь натошак 150 мг — 0,5–1,5 ч, а C_{max} составляет 90% от концентрации в плазме при в/в введении в дозе 2,5–3,5 мг/кг. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата, принятого внутрь. Концентрации в плазме находятся в прямо пропорциональной зависимости от дозы. 90%-ная C_{ss} достигается к 4–5-му дню лечения препаратом (при приеме 1 раз в сутки). Применение в первый день дозы, в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь концентрации флуконазола в плазме, равной 90% значению C_{ss} ко 2-му дню. Кажущийся V_d приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы — 11–12%.

Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма.

В роговом слое эпидермиса, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. После приема внутрь 150 мг на 7-й день концентрация в роговом слое кожи — 23,4 мкг/г, а через 1 нед после приема второй дозы — 7,1 мкг/г; концентрация в ногтях после 4 мес применения в дозе 150 мг 1 раз в неделю — 4,05 мкг/г в здоровых и 1,8 мкг/г в пораженных ногтях.

Концентрации препарата в слюне, мокроте, грудном молоке, суставной и перитонеальной жидкости аналогичны его концентрации в плазме крови. У больных с грибковым менингитом содержание флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% от его концентрации в плазме.

Постоянные значения в вагинальном секрете достигаются через 8 ч после приема внутрь и удерживаются на этом уровне не менее 24 ч. Является ингибитором изофермента CYP2C9 в печени. Фармакокинетика флуконазола существенно зависит от функционального состояния почек, при этом существует обратная зависимость между $T_{1/2}$ и клиренсом креатинина.

$T_{1/2}$ флуконазола составляет около 30 ч. Флуконазол выводится в основном почками; примерно 80% введенной дозы выводится почками в неизменном виде, 11% — в виде метаболитов. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено.

После гемодиализа в течение 3 ч концентрация флуконазола в плазме снижается на 50%.

Раствор для инфузий

После в/в введения флуконазол хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Концентрации препарата в слюне, мокроте, грудном молоке, суставной и перитонеальной жидкости аналогичны его концентрации в плазме крови. У больных с грибковым менингитом содержание флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% от концентрации в плазме.

Концентрации в плазме находятся в прямо пропорциональной зависимости от дозы. 90%-ная C_{ss} достигается к 4–5-му дню при ежедневном введении 1 раз в сутки.

Применение в первый день дозы, в 2 раза превышающей обычную суточ-

ную дозу, позволяет достичь 90%-ной C_{ss} ко 2-му дню. Кажущийся V_d приближается к общему объему воды в организме. С белками плазмы связывается 11–12% флуконазола. $T_{1/2}$ — 30 ч. Фармакокинетика флуконазола существенно зависит от функционального состояния почек, при этом существует обратная зависимость между $T_{1/2}$ и клиренсом креатинина. Флуконазол выводится из организма в основном почками; при этом приблизительно 80% введенной дозы выводится в неизменном виде. Клиренс флуконазола прямо пропорционален клиренсу креатинина. После гемодиализа в течение 3 ч концентрация флуконазола в плазме снижается на 50%. Метаболитов в периферической крови не обнаружено.

ПОКАЗАНИЯ

- криптококкоз — криптококковый менингит; криптококковые инфекции легких и кожи; криптококковый сепсис; профилактика рецидивов криптококкоза у больных СПИДом; при трансплантации органов или других случаях иммунодефицита;
- генерализованный кандидоз — кандидемия, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивных кандидозных инфекций (инфекции брюшной полости, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевыводящих путей), в т.ч. у больных, получающих курс цитостатической или иммунодепрессивной терапии, а также при наличии других факторов, предрасполагающих к развитию кандидоза — лечение и профилактика;
- кандидозы слизистых оболочек — полости рта, в т.ч. атрофический кандидоз полости рта, связанный с ношением зубных протезов, глотки, пищевода и неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия;

- генитальный кандидоз — вагинальный (острый или в хронической рецидивирующей форме); кандидоз, ный баланит (капсулы);
- профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными новообразованиями, которые предрасположены к таким инфекциям в результате химиотерапии цитостатиками или лучевой терапии; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИДом;
- микозы кожи, включая микозы туловища, паховой области;
- капсулы: отрубевидный лишай, онихомикоз, микозы стоп;
- глубокие эндемические микозы, включая кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз и гистоплазмоз у больных с нормальным иммунитетом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или другим близким по структуре азольным соединениям;
- одновременное применение терфенадина (на фоне постоянного приема флуконазола в дозе 400 мг/сут и выше) и цизаприда, т.к. оба препарата удлиняют интервал QT и увеличивают риск развития тяжелых нарушений ритма сердца;
- одновременное применение астемизола;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (капсулы);
- период лактации.

С осторожностью: печеночная и/или почечная недостаточность; появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями; одновременное применение флуконазола с рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450;

одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут; потенциально проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, однократный прием ЛС, вызывающих аритмии); пациенты с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты; беременность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Применение флуконазола во время беременности возможно только в том случае, когда потенциальная польза для матери превосходит риск для плода.

Флуконазол определяется в грудном молоке в такой же концентрации, как и в плазме, поэтому его назначение в период лактации противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, в/в (капельно). Со скоростью не более 20 мг/мин (10 мл). При переводе с в/в введения на прием капсул и наоборот нет необходимости изменять суточную дозу.

Применение у взрослых

При криптококковых инфекциях обычная доза флуконазола составляет 400 мг 1 раз в сутки в первый день лечения, в дальнейшем — по 200–400 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения при криптококковых инфекциях зависит от клинической эффективности, подтвержденной микологическим исследованием, и обычно составляет от 6 до 8 нед.

Рекомендуемая продолжительность лечения при терапии криптококкового менингита составляет 10–12 нед после отрицательного результата микробиологического исследования пробы спинномозговой жидкости.

Для профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИДом после завершения полного

М

курса первичной терапии флукона, зол назначают больному в дозе не менее 200 мг в сутки в течение длительного периода.

При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях суточная доза флуконазола составляет 400 мг в первые сутки и 200 мг в последующие дни. При необходимости доза препарата может быть увеличена до 400 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинической эффективности, сти.

При тяжелом системном кандидозе — возможно увеличение дозы до 800 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности. Следует продолжать не менее 2 нед после получения отрицательной гемокультуры или после исчезновения симптомов заболевания.

При орофарингеальном кандидозе, включая больных с нарушениями иммунитета, обычная доза флуконазола составляет 50–100 мг/сут в течение 7–14 дней. Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИДом после завершения полного курса первичной терапии — по 150 мг 1 раз в неделю. В случае необходимости лечение может быть продлено, особенно при тяжелых нарушениях иммунитета.

При атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов, флуконазол обычно назначают по 50 мг/сут в течение 14 дней в сочетании с антисептическими средствами для обработки протеза.

При других кандидозных инфекциях, например при эзофагите, неинвазивных бронхолегочных инфекциях, кандидурии, кандидозе кожи и слизистых оболочек суточная доза составляет 50–100 мг в течение 14–30 дней.

При тяжелом кандидозе слизистых оболочек — 100–200 мг/сут.

Для профилактики грибковых инфекций у больных со злокачественными новообразованиями доза флуконазола должна составлять 50 мг/сут до тех пор, пока больной находится в группе повышенного риска вследствие цитостатической или лучевой терапии.

При вагинальном кандидозе — 150 мг однократно. Для снижения частоты рецидивов используют 1 раз в месяц по 150 мг в течение 4–12 мес, иногда может потребоваться более частое применение.

При баланите, вызванном *Candida spp.*, флуконазол назначают однократно в дозе 150 мг внутрь (капсулы).

Для профилактики кандидоза рекомендуемая доза флуконазола составляет 50–400 мг/сут в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. При наличии высокого риска генерализованной инфекции, например у больных с ожидаемой выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. Флуконазол назначают за несколько дней до ожидаемого появления нейтропении; после повышения числа нейтрофилов более $1000/\text{мм}^3$ лечение продолжают еще в течение 7 сут.

При микозах кожи (в т.ч. кандидозы), включая микозы стоп, кожи, паховой области рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг/сут. Длительность терапии в обычных случаях составляет 2–4 нед, однако при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия — до 6 нед (капсулы).

При отрубевидном лишае — 300 мг 1 раз в неделю в течение 2 нед, которым больным требуется третья доза 300 мг/нед, в то время как в части случаев оказывается достаточно однократного приема 300 мг; альтернативной схемой лечения является применение по 50 мг/сут в течение 2–4 нед (капсулы).

При онихомикозе рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать до заживления инфицированного ногтя здоровым. Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп в норме требуется 3–6 и 6–12 мес соответственно (капсулы).

При глубоких эндемических микозах может потребоваться применение препарата в дозе 200–400 мг/сут в течение 2 лет. Длительность терапии определяют индивидуально; она может составлять 11–24 мес при кокцидиозе; 2–17 мес при паракокцидиозе; 3–17 мес при гистоплазмозе.

Применение у детей

Длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. У детей препарат не следует применять в суточной дозе, превышающей таковую у взрослых. Флуконазол применяют ежедневно 1 раз в сутки.

При кандидозе слизистых оболочек рекомендуемая доза флуконазола составляет 3 мг/кг/сут. В первый день может быть назначена ударная доза 6 мг/кг с целью более быстрого достижения C_{ss} .

Для лечения генерализованного кандидоза и криптококковой инфекции рекомендуемая доза составляет 6–12 мг/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания.

Для профилактики грибковых инфекций у детей со сниженным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, препарат назначают по 3–12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении.

У новорожденных флуконазол выводится медленно, поэтому в первые 2 нед жизни препарат назначают в той же дозе (в мг/кг), что и у детей более

старшего возраста, но с интервалом 72 ч. Детям в возрасте 3–4 нед жизни ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

Применение у пожилых пациентов

При отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычных рекомендаций по дозированию препарата. Для больных с нарушениями функции почек (С1 креатинина <50 мл/мин) режим дозирования следует скорректировать, как указано ниже.

Применение у больных с почечной недостаточностью

Флуконазол выводится преимущественно почками в неизменном виде. При однократном применении флуконазола изменения дозы не требуется. При необходимости курса лечения у больных (включая детей) с нарушенной функцией почек следует первоначально назначить ударную дозу от 50 до 400 мг. В дальнейшем суточную дозу (в зависимости от показания) определяют по следующей методике: при С1 креатинина >50 мл/мин — 100% от рекомендуемой дозы 1 раз в сутки; при С1 креатинина <50 мл/мин (без диализа) — 50% один раз в сутки; больным, находящимся на постоянном диализе, — 100% после каждого сеанса диализа.

Дополнительно для раствора для инфузий

Раствор для инфузий совместим со следующими растворами: 20% раствор глюкозы, раствор Рингера, раствор Хартмана, раствор калия хлорида в глюкозе, раствор натрия гидрокарбоната (0,9%), раствор натрия хлорида.

Инфузии флуконазола можно проводить с помощью обычных наборов для трансфузии, используя одну из перечисленных выше жидкостей.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, метеоризм, боль в животе, изменение вкуса, нарушение

функции печени (гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, ЦФ, желтуха, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, в т.ч. с летальным исходом).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, судороги.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Аллергические реакции: кожная сыпь, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактические реакции (в т.ч. ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд кожи), бронхиальная астма (чаще при непереносимости ацетилсалициловой кислоты).

Со стороны ССС: увеличение продолжительности интервала QT на ЭКГ, мерцание/трепетание желудочков.

Прочие: нарушение функции почек, алопеция, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Антикоагулянты.* У больных, принимающих флуконазол и непрямые антикоагулянты кумаринового ряда, необходим тщательный контроль ПВ, поскольку оно может увеличиваться.

Препараты сульфонилмочевины. Флуконазол при одновременном приеме может удлинять $T_{1/2}$ производных сульфонилмочевины, поэтому при их совместном применении следует учитывать возможность развития гипогликемии.

Фенитоин. Одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться повышением концентрации фенитоина в клинически значимой степени, что требует снижения его дозы.

Рифампицин. При одновременном приеме рифампицина и флуконазола уменьшается $C_{\max}$ и $T_{1/2}$ последнего, поэтому при необходимости сочетан-

ного применения следует увеличить дозу флуконазола.

Рифабутин. Совместное применение флуконазола и рифабутина сопровождается повышением сывороточной концентрации последнего, возможно развитие увеита.

Циклоспорин. При совместном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию последнего в крови, поскольку она может увеличиваться.

Терфенадин. Учитывая возникновение серьезных, угрожающих жизни, аритмий у больных, принимающих противогрибковые средства — производные азолов в сочетании с терфенадином, их совместный прием противопоказан.

Цизаприд. При одновременном приеме флуконазола и цизаприда описаны случаи нежелательных реакций со стороны сердца, включая пароксизмы желудочковой тахикардии. Одновременный прием противопоказан.

Зидовудин. При сочетанном применении с флуконазолом возможно увеличение концентрации зидовудина в плазме крови. Больных, принимающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

Теofilлин. Прием флуконазола приводит к снижению средней скорости клиренса теофиллина из плазмы крови, следовательно повышается риск развития токсического действия теофиллина и его передозировки.

Мидазолам. Одновременное применение флуконазола и мидазолама приводит к значительному повышению концентрации последнего в плазме крови и риску развития психомоторных реакций.

Гидрохлоротиазид. При одновременном приеме флуконазола и гидрохлоротиазида повышается концентрация флуконазола в плазме крови на 40%.

Такролимус. При одновременном приеме флуконазола и такролимуса повышается концентрация послед, него в сыворотке крови, что ведет к увеличению риска нефротоксично, сти.

Необходимо соблюдать осторож, ность при применении флуконазола у больных, одновременно получающих другие препараты, метаболизирую, щиеся системой цитохрома P450.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, диарея; в тяжелых случаях могут отмечаться судороги, галлюцинации, параноидальное пове, дение.

Лечение: симптоматическое (промы, вание желудка, форсированный диу, рез, гемодиализ). После 3-часового сеанса гемодиализа концентрация флуконазола в плазме крови умень, шается приблизительно на 50%.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение флуконазолом необходимо продол, жать до появления клинико-гемато, логической ремиссии. Преждевремен, ное прекращение лечения приводит к рецидивам.

Поскольку флуконазол выводится преимущественно почками, следует соблюдать осторожность у пациентов с почечной недостаточностью. При длительном лечении флуконазолом дозирование должно осуществляться с учетом клиренса креатинина. В ред, ких случаях применение флуконазо, ла сопровождалось токсическим дей, ствием на печень, в т.ч. и с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими забо, леваниями. Необходимо контроли, ровать функцию печени. При появле, нии признаков поражения печени, которые могут быть связаны с прие, мом флуконазола, препарат следует отменить.

На фоне приема препарата у больных отмечались редкие случаи развития эксфолиативных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джон,

сона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом и зло, качественными новообразованиями более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у пациента во время лечения поверхно, стной грибковой инфекции сыпи, ко, торую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отме, нить. При появлении сыпи у пациен, тов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллез, ных поражений или многоформной эритемы. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме флуконазола с рифабутином или другими препаратами, метаболи, зирующимися системой цитохрома P450.

Необходимо контролировать ПВ у пациентов, одновременно получаю, щих флуконазол и не прямые антико, агулянты кумаринового ряда.

Влияние способность управлять автомобилем и работать с другими механическими средствами. Пациен, там следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с техникой, поскольку во время лечения флуконазолом может возникать головокружение.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 50 мг, 100 мг и 150 мг.*

Капсулы 50 мг — в блистере из ПВХ и фольги алюминиевой по 7 шт. 1 блис, тер в картонной пачке.

Капсулы 100 мг — в блистере из ПВХ и фольги алюминиевой по 7 шт. 4 блистера в картонной пачке.

Капсулы 150 мг — в блистере из ПВХ и фольги алюминиевой 1 шт. 1, 2 или 4 блистера в картонной пачке.

Раствор для инфузий, 2 мг/мл. В стек, лянном флаконе (1-го гидролитиче, ского класса) с пробкой из серой бромбутиловой резины с комбини ро, ванной крышкой *flip-off* из ферро,

сплава (алюминий, железо, кремний) и зеленого полипропилена по 100 мл. 1 фл. и один пластиковый держатель для капельниц в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

Капсулы: без рецепта.

Раствор для инфузий: по рецепту.



DIZHAFARM

МИЛАЙФ® (MILIFE®)

МИЛАЙФ+СЕЛЕН (MILIFE®)

МИЛАЙФ+ЯНТАРЬ (MILIFE®)

ДИЖАФАРМ (Россия)



табл. 0,2 г, бан. полимерн. 30,
пач. картон. 1

Милайф®

📖 Описание

СОСТАВ

Милайф®

БАД Таблетки 1 табл.

биомасса мицелия гри,
ба *Fusarium sambucinum* 0,05 г

0,2 г

вспомогательные вещества: сахар молочный; сахар-рафинад; крах, мал картофельный; кальций стеа, риновокислый

БАД Капсулы. 1 капс.

биомасса мицелия гри,
ба *Fusarium sambucinum* 0,05 г
0,2 г

БАД Порошок для приема
внутри и наружного при/
менения 1 пак.

биомасса мицелия гри,
ба *Fusarium sambucinum* 1 г

Милайф® + селен

БАД Капсулы 0,18 г 1 капс.

активное вещество:
биомасса мицелия гри,
ба *Fusarium sambucinum*
«Милайф + селен» 0,18 г

Милайф® + янтарь

БАД Капсулы 0,2 г 1 капс.

активное вещество:
биомасса мицелия гри-
ба *Fusarium sambucinum*
«Милайф + янтарь» 0,2 г

**Милайф® бальзам питательный
твердый**

БАД Суппозитории 1 супп.

масло какао (белая фракция);
Милайф® – 2%

**Милайф® маска тонирующая с
эффектом лифтинга для лица и
шеи**

Маска для лица и шеи 1 уп.

смесь для маски для лица и шеи —
5 мл

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ.

Спектр действия получаемых эф, фектов при применении средства настолько широк, что позволяет классифицировать его в качестве системного средства, обнаруживаю, щего и восстанавливающего нару, шения информационных (восста, новление корректных генетических репликаций), функциональных, об, менных, энергетических связей в организме, активизируя восстано,

вительные, репаративные процессы на разных уровнях. Милайф® играет заметную роль в процессах клеточной сигнализации и сам может служить в качестве мессенджера химических сигналов, участвует в процессах репродукции, экспрессии генов, изменяет активность регуляторных белков в регуляции клеточного деления. Такие возможности продукта обусловлены мощным антиоксидантным действием (блокада заключительных этапов окислительного стресса). Обладает неспецифическим и специфическим противовирусным действием.

В результате экспериментальных исследований и клинических испытаний установлено, что Милайф® воздействует на иммунокомпетентные органы, способствует нормализации показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета. Вызывает эффект колониестимулирующего фактора в иммунокомпетентных органах, увеличивая в 1,7–2,1 раза обновление лимфоидных клеток. Восстанавливает весь интерлейкиновый ряд (с ИЛ-1 до ИЛ-18). Как индуктор альфа-, бета- и гамма-интерферона, фактора некроза опухоли (альфа/бета), Милайф® повышает число естественных киллеров (CD16), повышает количество В-лимфоцитов, увеличивает иммунорегуляторный индекс (соотношение хелперов и супрессоров) за счет увеличения цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8) и Т-хелперов (CD4).

Учитывая воздействие Милайфа® на иммунокомпетентные органы и усиление везикулярного трафика, нейтрофильная система способна распознавать патологические изменения в клетке и причину данных изменений, в т.ч. при вирусной инфекции. Таким образом подтверждается специфическое и неспецифическое противовирусное действие средства. Милайф® позволяет индуцировать



капс. 0,18 г, уп. контурн. яч. 10,
пач. картон. 3

капс. 0,2 г, уп. контурн. яч. 10,
пач. картон. 3

Милайф® + селен
Милайф® + янтарь

клеточный и гуморальный иммунитет за счет увеличения цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), которые узнают презентированные антигены за счет восстановления функции белков основного комплекса гистосовместимости (МНС) и уничтожения инфицированных клеток. Милайф® обладает прямым вирулицидным действием, т.е. уничтожает вирус, воздействуя непосредственно на его структуры, даже если вирус находится в латентной форме. Способствует элиминации вируса, за счет устранения клеток, продуцирующих вирус. На фоне действия средства В-лимфоциты образуют широкий спектр растворимых антител, нейтрализующих вирус, и поддерживают иммунный ответ за счет увеличения количества активных В-лимфоцитов длительности памяти и увеличения длительности персистирующей экспрессии антигена вируса. Средство способствует инаktivации вируса до того момента, когда у него появится шанс инфицировать новые клетки хозяина. Образованные антитела мобилизуют систему воспаления, включая систему комплемента,

нейтрофилы и моноциты. Таким образом, даже когда антитела не нейтрализуют вирус непосредственно, существует возможность того, что другие эффекторные функции антител будут усилены за счет использования системы воспаления. Милайф® не позволяет вирусу приобрести свойства резистентности и эволюционировать.

Широкий спектр противовирусной активности средства Милайф® свидетельствует о наличии выраженных иммунологических механизмов действия, что подтверждено исследованиями проведенными в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея и НИИ вирусологии и эпидемиологии им. Д.И. Иванковского.

Милайф® обладает специфической активностью по отношению к *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* и *Plasmodium malariae* как при профилактической схеме приема, так и при приеме через 72 и 96 ч после инфицирования.

Полученные данные о высокой специфической активности Милайфа® в отношении *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* и *Plasmodium malariae* согласуются с данными о выработанной противовирусной и иммуностимулирующей активности средства Милайф® при экспериментальной гриппозной инфекции, инфекциях, вызванных вирусами энцефалитов и другими вирусами, и подтверждают его противопаразитарное действие (желтая лихорадка, малярия, токсоплазмоз и лейшманиоз).

Милайф® оказывает гепатопротекторное действие, нормализует нарушенную детоксикационную и белковообразующую функцию печени за счет активации многих изоформ цитохрома P450.

С первых дней приема позитивная активность Милайфа® начинается проявляясь на молекулярно-клеточном

уровне в тех органах и системах, которые имеют самые глубокие и грубые нарушения и восстанавливают их по существу до физиологической нормы.

Милайф®, воздействуя на мезодиэнцефальные структуры мозга, оказывает общеукрепляющее и адаптогенное действие, повышает устойчивость организма к воздействию эндоэкологической среды, повышает резистентность организма к стрессовому воздействию, предотвращая вторичные постстрессовые последствия. Повышает умственную и физическую работоспособность, а также ускоряет восстановление после перенесенных нагрузок и заболеваний различной этиологии.

Милайф® увеличивает пролиферативную активность в клетках, контролирует клеточный цикл, запуская ускоренную систему апоптоза в дефектных клетках, что ведет к замедлению накопления мутаций.

Комплекс полипептидов, содержащийся в Милайфе®, взаимодействует с мембранными структурами атипичных клеток и инициирует механизм апоптоза.

Милайф® освобождает клетки от генетически избыточной (экстрахромосомной) ДНК в результате усиления везикулярного трафика (внутри- и межклеточный транспорт в мембранных пузырьках). Результатом этого является подавление дефектных и увеличение точности репликации существующих последовательностей в ДНК, что и позволяет применять Милайф® для профилактики онкопроцесса и подавления прогрессии злокачественных клеток при онкотерапии.

Антиканцерогенное действие Милайфа® проявляется также в способности ингибировать протеинкиназы, регулирующие клеточное деление.

Один из положительных эффектов действия Милайфа® на различные опухоли — это подавление кровотока,

ка в опухоли, противоопухолевый эффект достигается нарушением микроциркуляции. В результате до, достигнутого положительного лечебного эффекта одновременно улучшается общее состояние больного, восстанавливаются гемодинамические показатели и функции жизненно важных систем организма, в ряде случаев можно достигнуть полного разрушения опухоли в комплексной терапии. Увеличение скорости регрессии опухоли имеет реальные клинические перспективы, т.к. уменьшение линейных размеров и объемов опухоли обеспечивает улучшение локального статуса и повышает показатель первичной излеченности.

У человека встречается более 100 видов опухолей и каждая отличается от другой. Рак возникает, когда организм теряет строгий контроль над ростом, величиной и подвижностью своих клеток, это приводит к безудержному их размножению и проникновению в соседние ткани. В результате эти клетки рано или поздно попадают в лимфатическое либо кровяное русло, что приводит к их распространению — метастазированию и образованию дочерних опухолей.

Злокачественные опухоли относятся к группе заболеваний, генез которых имеет отношение к подавлению апоптоза. Иммунная система не распознает такие клетки, так как опухоль во время своего роста продуцирует вещества, угнетающие иммунную систему, тему и маскируют опухоль, которую обнаруживают на поздних стадиях развития онкологического процесса. При приеме Милайфа® по схемам все выше перечисленные процессы не возникают.

Милайф® активизирует активность дендритной клетки (дендритные клетки (Dendritic cells (DCs)) — это гетерогенная популяция антигенпрезентирующих клеток костномозгового происхождения) за счет иммуно,

модулирующей активности бета-1,3/1,6-глюканов, она выступает посредником для других иммунных клеток, непосредственно выполняющих функцию иммунной защиты: образующих и уничтожающих чужеродную клетку или возбудителя, из которых впоследствии может развиться рак.

Скорректированная Милайфом® иммунотерапия сегодня рекомендуется как поддерживающая, в комплексе с химиотерапией и лучевой терапией.

Таким образом, при использовании индуктора апоптоза средства Милайф® у больных, получавших солнечную лучевую терапию, отмечается выраженный лечебный эффект и отсутствие явлений интоксикации.

Милайф+селен активизирует ген P53, ответственный за окислительно-восстановительные реакции, входит в состав ферментов, осуществляющих детоксикацию в клетках, нейтрализующих свободные радикалы.

Милайф+янтарная кислота задерживает клеточное старение организма, органов лимфоидного ряда от 45 до 60 %.

Милайф® обладает биорегулирующим разнонаправленным эффектом, способным усилить слабую, ослабить сильную или оставить без изменений нормальную реакцию иммунной системы.

Заболевание гипертиреоз (Базедова болезнь), вызвана избыточной продукцией гормонов щитовидной железы: трийодтиронина и тироксина. Одной из мишеней в терапии этого заболевания является фермент йодотиронин дейодиназа, избыточная экспрессия которого приводит к сверхпродукции соответствующего гормона. Было обнаружено, что Милайф® является наиболее мощным природным ингибитором указанного фермента. В исследованиях было показано, что при введении в молекулу 4,6,4'-три,

гидроксинаурана атома йода в положении 3' получается агент, способный успешно конкурировать с тироксином и благодаря этому ингибировать фермент.

На основании проведенных работ можно констатировать, что Милайф® при курсовом применении восстанавливает физическую и умственную работоспособность спортсменов, обладает моделирующим действием на клинические, биохимические и иммунологические показатели крови.

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ.

Разнообразие биологически активных соединений, приближающихся по химическому составу к сложной мембранной структуре клетки человека, определяет мультивалентность влияния Милайфа® на обменно-эндокринно-иммунные процессы, оказывая корректирующее влияние на все виды обмена и гомеостаз в целом.

Представляет собой биомассу монокультуры высшего гриба *Fusarium sambucinum*, штамм ВСБ–917. Содержит низкомолекулярные полипептидные комплексы, олигопептидные соединения, щелочные олигопептиды, 20 аминокислот, в т.ч. все незаменимые аминокислоты, на долю которых приходится до 45% общего количества аминокислот средства Милайф® (табл. 1).

Таблица 1

Аминокислота	Содержание, %
Незаменимые аминокислоты	
Лизин	2,3–3,3
Метионин	0,7–0,9
Триптофан	0,3–0,5
Валин	1,8–2
Фенилаланин	1,1–1,4
Лейцин	2–2,5
Изолейцин	1–1,5
Тирозин	1,1–1,7

Аминокислота	Содержание, %
Треонин	1,8–2,2
Цистин	0,4–0,5
Заменимые аминокислоты	
Аргинин	2–2,4
Гистидин	0,6–1,5
Аспарагиновая кислота	2,6–3,9
Глутаминовая кислота	4–5,2
Аланин	2,4–3,6
Серин	1,4–2
Пролин	0,8–1,5
Глицин	1,4–2,1

В углеводный состав Милайфа® входят биологически активные полисахариды (гликаны: глюканы, галактоманнаны, полисахарид лентинан, это молекула В-1,6-1,3-D глюкана).

Кроме того, в состав Милайфа® входят оксаминовая, яблочная, лимонная, янтарная и другие органические кислоты.

В липидной фракции средства содержатся фосфолипиды, стерины, глицериды, жирные кислоты и убихиноны (табл. 2).

Таблица 2

Компоненты	Содержание, мг/г
Фосфолипиды	
Фосфотидилсерин	0,8–0,9
Фосфотидилхолин (лецитин)	7,82–10,26
Фосфотидилэтаноламин (кефалин)	3,24–4,32
Стерины	
22,23-Дигидроэргостерин	1,23–1,97
Эргостерин	1,29–2,06
5-Дигидроэргостерин	0,26–0,41
Ненасыщенные жирные кислоты	
Пальмитоолеиновая С (16:1)	0,42–1,05
Олеиновая С (18:1)	7,94–18,05

Компоненты	Содержание, мг/г
Линолевая С (18:2)	14,6–26,75
Линоленовая С (18:3)	1,56–3,6
Убихиноны Q ₉ и Q ₁₀	0,09–0,2

Более 50% жирных кислот, входящих в состав средства Милайф®, приходится на долю эссенциальных — линолевой и линоленовой, которые не синтезируются в организме человека и должны поступать с пищей.

Милайф® содержит полный комплекс витаминов группы В (табл. 3).

Таблица 3

Витамин	Содержание, мкг/г
B ₁ (тиамин)	8–15
B ₂ (рибофлавин)	50–70
B ₃ , PP (никотиновая кислота)	230–380
B ₄ (холин)	следы
B ₅ (пантотеновая кислота)	38–61
B ₆ (пиридоксин)	10–20
B ₉ (фолиевая кислота)	10–15
Биотин	1–2
B ₁₂ (цианокобаламин)	7–8

Милайф® содержит сбалансированный набор макро- и микроэлементов (табл. 4) в легкоусвояемой форме органических соединений и комплексов.

Таблица 4

Макроэлемент/микроэлемент	Содержание
Натрий	0,8–1,7 мг/г
Калий	15,9–22,8 мг/г
Кальций	20–39,9 мг/г
Магний	2,1–3,8 мг/г
Фосфор	11,1–23,8 мг/г
Железо	0,5–0,8 мг/г
Цинк	25,3–61 мкг/г
Медь 10,9–19	мкг/г

Макроэлемент/микроэлемент	Содержание
Марганец	28–59 мкг/г
Кобальт	1–3 мкг/г
Никель 2–10	мкг/г
Хром	3,4–8 мкг/г
Молибден	1–3 мкг/г

Милайф® не содержит допинговых компонентов (Экспертное заключение № S068S антидопингового центра от 24 мая 2008 г.) и может быть рекомендован для широкого применения в спортивной медицине.

После приема внутрь быстро всасывается. Максимальная активность достигается через 90 мин. Биодоступность практически полная. Степень связывания с белками плазмы составляет до 6%, объем распределения — 1,8–1,9 л/кг. Быстро проникает в ткани, органы и биологические жидкости организма — сердечную мышцу и клапаны сердца, печень, селезенку, надпочечники, почки, желчный пузырь, поджелудочную железу, матку, предстательную железу, кости, брюшную и плевральную полости, слюну, мокроту. Концентрация Милайфа® в тканях и органах выше концентрации в плазме крови. Выводится преимущественно с мочой (до 70% в течение 72 ч) и частично с желчью — до 25%.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. При следующих заболеваниях и состояниях: синдром хронической усталости и иммунной дисфункции; комплексная терапия для лечения вирусных и токсических поражений печени (в т.ч. алкогольного генеза); иммунодефицит и иммунодепрессия; комплексная терапия при лечении аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет); в качестве лечебно-профилактического средства при гриппозной, латентной форме герпетической (6 типов герпеса), хламидийной, уреаплазменной ин,

фекциях; инфекциях ВИЧ и гепатита С, а также при инфекциях, вызванных возбудителями желтой лихорадки и малярии; проведение лучевой и химиотерапии у онкологических больных; период предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации; нейроэндокринные нарушения (мастопатия, дисфункция яичников и их кистозные изменения, миома матки, эндометриоз, бесплодие); различные проявления климактерического синдрома; лицам, занимающимся физической культурой и спортом (любые возрастные категории) — от юниорского до ветеранского возраста) в тренировочных и соревновательных циклах, в качестве средства, увеличивающего работоспособность и повышающего порог утомляемости; реабилитация спортсменов после перенесенных травм и при выходе из «большого» спорта; задержка клеточного старения от 40–60% по органам лимфоидного ряда и повышение сексуальной активности, как женщин, так и мужчин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость компонентов БАД.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Во время беременности и в период грудного вскармливания на основании результатов длительных клинических наблюдений рекомендована доза по 100 мг 3 раза в день, а при возникновении интеркуррентных заболеваний (ОРВИ, грипп и т.п.) — по 1 г 6 раз в течение 3–4 дней.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Таблетки:* сублингвально (рассасывать), после еды.

Капсулы: внутрь, после еды.

Порошок: для приготовления раствора с целью обработки раневых поверхностей и трофических язв 1 г порошка Милайф® разводят в 50 мл дистиллированной воды.

Суппозитории: вагинально, ректально. При дискомфорте в области промежности, вульвы, при геморрое, трещинах заднего прохода. Для обработки наружных половых органов и ануса. После консультации с врачом возможно использование суппозиториев совместно с пероральной формой Милайфа®.

В процессе исследования действия Милайфа® были отработаны две дозировки, которые оказывают воздействие на системы организма и органы в целом — 50 мг и 1 г.

Применение различных дозировок и их чередование определяется конкретными профилактическими и лечебными задачами. При дозе 100 мг 3 раза в сутки обнаруживаются и восстанавливаются нарушенные связи в организме на молекулярном и субмолекулярном уровне, субъективно это проявляется различными клиническими симптомами хронической патологии, имеющейся у человека. При дозе 1 г от 6 до 10 раз в сутки непосредственно осуществляется положительное воздействие на патологический очаг и происходит замена дефектных клеток, субъективно — купирование клинических проявлений.

Подбор схемы приема Милайфа® индивидуален и зависит от исходного статуса (иммунологический, нейрогуморальный и т.п.).

Стартовая схема приема средства Милайф®:

1. С 1-го по 7-й день: по 100 мг 3 раза в день. Прием пробиотиков (бифидо- и лактобактерий) в течение 14 дней.
2. С 8-го дня в течение 1 мес (продолжительность приема и дозировки согласовываются с врачом): понедельник, вторник, среда — по 100 мг 3 раза в день; четверг, пятница, суббота, воскресенье — по 1 г (1 капс.) 3 раза в день (качели).
3. Для женщин: интравагинально по 200 мг, в течение 30 дней (за исключе-

нием дней менструации) с 6-го дня приема Милайфа®.

4. Витамин А (ретинол) и витамин Е (токоферол) (четверг, пятница, суббота, воскресенье).

5. Физические упражнения (занятия).

6. ОРВИ, ОРЗ по 1 капс. каждый час 2–3 дня (чем выше температура, тем чаще необходимо пить).

После приема стартовой схемы, врач решает вопрос о необходимости дальнейшего приема Милайфа® по индивидуальной схеме.

Для спортсменов и лиц, интенсивно занимающихся физической культурой, стартовая схема та же, но в предстартовый и стартовый периоды доза возрастает до 12 г/сут (по 2 г 6 раз). Даная схема одобрена лабораторией клинической фармакологии и антитромботического контроля Московского научно-практического центра спортивной медицины.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Милайф® в любой дозировке не обладает ни канцерогенными, ни мутагенными, ни тератогенными, ни эмбриотоксическими свойствами. Милайф® не содержит в своем составе ксенобиотиков, консервантов и каких-либо веществ, приводящих к развитию аллергических реакций. В процессе детальных экспериментальных исследований не было выявлено никаких побочных эффектов от его употребления.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Милайф® можно сочетать с антибиотиками тетрациклинового, пенициллинового ряда, цефалоспорины, макролиды, производными нитрофурана, нафтиридина, препаратами урсоедек, сиклоевой и хенодексиколовой кислот, препаратами фторхинолонового ряда, при этом снижая дозу антибиотиков на 2/3 на фоне приема Милайфа® в дозе 1 г 6 раз в день в течение 2–3 сут. Выявлено синергическое взаимодействие Милайфа® с гамма-амино-бета-фенилмасляной кис-

лотой. Милайф® усиливает действие периферических вазодилататоров, антиаритмических, мембраностабилизирующих, противосудорожных, противопаркинсонических средств, НПВС, но не сочетается с производными арилкарбоновой кислоты и оксиками.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Отсутствует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. На основании 20-летнего опыта наблюдений за лицами разного пола и возраста, принимавшими Милайф®, получены следующие результаты.

Отмечена нормализация уровня всех показателей (клинических и биохимических) крови.

Отмечена нормализация показателей Т- и В-клеточного звена иммунной системы.

Изучение гормонального профиля показало коррелирующее влияние Милайфа® на уровень гипоталамических гормонов и гормонов яичников в I и II фазу менструального цикла, достоверный рост прогестерона в овуляторную фазу менструального цикла. Ановуляторный цикл не отмечен ни у одной из женщин репродуктивного возраста.

Полученные данные свидетельствуют о достоверной стабилизации и нормализации нейрогормонального профиля в репродуктивном кольце гипоталамус-гипофиз-надпочечники-яичники, что позволяет рекомендовать Милайф® девочкам предпубертатного периода с целью снятия синдрома психоэмоциональной лабильности, становления и нормализации менструального цикла.

При УЗИ выявлено уменьшение размеров субсерозно-интерстициально расположенных фиброматозных узлов вплоть до полного их лизиса, у небольшого процента женщин происходило «рождение» субмукозно расположенных фиброматозных узлов, исчезали ячеистость структуры мио-

метрия и кистозная дегенерация яичников.

После приема Милайф® выявлена положительная динамика ЭЭГ в виде нормализации альфа-ритма, появления зональных различий, исчезновения пароксизмальных изменений при функциональных нагрузках. Выявленная положительная динамика ЭЭГ свидетельствует о нормализации функционального состояния мезодиеэнцефальных образований мозга на фоне приема средства Милайф® более чем у 90,3% принимавших его.

При функциональных исследованиях сосудов головного мозга не выявлено признаков венозного стаза, улучшалось кровенаполнение зон сонных артерий, нормализовался тонус сосудов в вертебробазилярном бассейне. Милайф® улучшает микроциркуляцию не только за счет восстановления реологических свойств крови, но и за счет улучшения кровоснабжения непосредственно самой стенки сосуда (в частности эндотелия).

Милайф® восстанавливает ранее нарушенные процессы нейрогуморальной регуляции и энергетических процессов миокарда, что выражается в улучшении сократительной способности, функции расслабления и положительной инотропной стимуляции сердца. Восстановление биологических процессов улучшает компенсаторные возможности организма, способствующие работе сердца в более экономном режиме.

При хронических латентных формах генитального герпеса и хламидиоза был обнаружен массивный выход инфекционных агентов из клеток и последующая их элиминация, что связано с выработкой организмом «короткого» иммунитета. Это способствовало восстановлению микроциркуляторной структуры слизистых и мышечных волокон гладкой мускулатуры.

Выявлено мощное антиоксидантное действие продукта в те же сроки. Морфологически этот эффект выражался в стабилизации мышечной массы на фоне мобилизации жиров, тогда как в контрольной группе имелись признаки дезадаптации к аналогичным нагрузкам в форме тотального снижения трех морфологических показателей (массы тела, мышечной массы, массы жира).

Милайф® при курсовом применении в течение 21 дня повышает общую спортивную работоспособность спортсменов не менее чем на 30%, что выражается в увеличении времени бега до отказа на тредбане со ступенчатого повышения физической нагрузки.

Милайф® при курсовом применении предотвращает повышение концентрации мочевины в крови спортсменов (статистически достоверно на 17,8%), а также понижение уровня гематокрита и лактата. Отмечалось возрастание сократительной способности миокарда и улучшение пропульсивной работы сердца.

Была достигнута экономизация функции системы кровообращения за счет увеличения способности мышц к использованию кислорода и улучшения способности к изотонической сокращению сердечной мышцы.

Положительная динамика отмечалась со стороны сократительной способности миокарда и фазовой структуры систолы. Удлинение периода предызгнания указывало на улучшение способности миокарда создавать необходимое напряжение для мощного сокращения. Сниженное значение внутрижелудочкового давления создавало условия для уменьшения напряжения в стенке левого желудочка, что вместе с пониженными систолическими показателями толщины задней стенки левого желудочка и его размера способствовало некоторому снижению систолических мер,

диональных и циркуляторных стрессов и увеличению значений индекса функционирования структур. Оценка диастолической функции показала улучшение способности миокарда диоститов к накоплению необходимо, го энергетического запаса.

Восстанавливает иммунологическую реактивность у спортсменов высоко, го класса, что выражается в нормализации сниженной концентрации иммуноглобулинов А, М и G; нормализует сниженный вследствие истощающих физических нагрузок у спортсменов, тренирующихся на развитие выносливости, уровень компонентов комплемента С3 и С4.

Благоприятно действует на звенья клеточного иммунитета (активность фагоцитов, интенсивность фагоцитоза, активность лизосом, активность моноцитов, увеличивает количество Т- и В-лимфоцитов). Нормализует факторы неспецифической защиты, такие как уровень альфа-1-гликопротеина и альфа-2-гликопротеина, в то время как концентрация серомукоида и гаптоглобина практически не изменяется.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 0,05 г.* В контурной ячейковой упаковке 50 шт.; в пачке картонной 2 упаковки или в банках полимерных по 50 шт.; в пачке картонной 1 банка или в пакети, ке 10 шт.; в пачке картонной 10 паке, тиков.

Таблетки, 0,2 г. В контурной ячейко, вой упаковке 30 шт.; в пачке картон, ной 2 упаковки или в банках поли, мерных по 30 шт.; в пачке картонной 1 банка.

Капсулы, 0,05 г. В контурной ячейко, вой упаковке 10 шт.; в пачке картон, ной 2 упаковки.

Капсулы, 0,18 г. В контурной ячейко, вой упаковке 10 шт.; в пачке картон, ной 3 упаковки.

Капсулы, 0,2 г. В контурной ячейко, вой упаковке 10 шт.; в пачке картон, ной 3 упаковки.

Порошок для приема внутрь и наружного применения. В пакетике 1 г; в пачке картонной 6 пакетиков.

Бальзам питательный твердый (суппозитории), 2,2 г. 10 шт.

Маска тонизирующая с эффектом лифтинга для лица и шеи. 5 мл.

КОММЕНТАРИЙ. Декларация о соответствии, дата регистрации 21.08.2012, регистрационный № РОСС RU.АИ53.Д01256.

Декларация о соответствии, дата регистрации 21.08.2012, регистрационный № РОСС RU.АИ53.Д01257.

Декларация о соответствии, дата регистрации 14.02.2012, регистрационный № РОСС RU.АИ53.Д01144.

Запатентован в США, Англии, Франции, Германии, Швейцарии, Лихтенштейне, Японии, России.

Милайф®: капс. 0,05 г, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 2; Милайф®: капс. 0,2 г, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 3; Милайф®: табл. 0,05 г, бан. полимерн. 50, пач. картон. 1; Милайф®, табл. 0,05 г, пак. 10, пач. картон. 10; Милайф®: табл. 0,05 г, уп. контурн. яч. 50, пач. картон. 2; Милайф® бальзам питательный твердый: супп. 2,2 г, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2; Милайф® маска тонизирующая с эффектом лифтинга для лица и шеи: маска д/лица и шеи, туб. пластик. 5 мл, пач. картон. 1 — в процессе регистрации.

МЮСТОФОРАН® (MUSTOPHORAN®)

Фотемустин* 381

Les Laboratoires Servier (Франция)

СОСТАВ

Порошок для приготовления раствора для инфузий. 1 фл.

активное вещество:

фотемустин 208 мг
1 ампула с растворителем содер, жит: этанол 96% — 3,35 мл, вода для инъекций — достаточное ко, личество до объема 4 мл



ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Порошок светло-желтого цвета. Растворитель: прозрачный, бесцветный раствор, имеющий характерный запах этанола.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Фотемустин является цитостатическим антимитотическим препаратом из группы нитрозомочевины, обладающим алкилирующим и карбамилирующим действием. Выраженная противоопухолевая активность фотемустина была подтверждена экспериментально.

В состав молекулы фотемустина входит биозостер аланина (амино-1-этилфосфоновая кислота), который способствует проникновению препарата в клетки и прохождению через ГЭБ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После в/в инфузии кинетика элиминации препарата из плазмы носит моно- или бифазный экспоненциальный характер с коротким $T_{1/2}$.

Препарат практически полностью метаболизируется. Связывание с белками плазмы низкое (25–30%). Фотемустин проникает через ГЭБ.

ПОКАЗАНИЯ

- диссеминированная злокачественная меланома, включая метастазы в головной мозг;
- злокачественные опухоли головного мозга.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к фотемустину или препаратам группы производных нитрозомочевины, или любому из вспомогательных веществ;
- беременность;
- период кормления грудью;
- комбинированное применение с вакциной желтой лихорадки (см. «Взаимодействие»);
- применение у детей и подростков (не рекомендуется применять у детей и подростков до 18 лет, поскольку эффективность и безопасность для данной возрастной группы не установлены).

С осторожностью: пациентам, страдающим алкоголизмом, с заболеваниями печени и эпилепсией.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Беременность.* Данные по применению препарата Мюстофоран® беременности ограничены. Данные исследований на животных недостаточны для оценки репродуктивной токсичности.

Лактация. Неизвестно, выводится ли фотемустин или его метаболиты с грудным молоком. В связи с чем нельзя исключать риск нежелательного воздействия для новорожденных/грудных детей.

Фертильность. Исследования токсичности на животных выявили воздействие фотемустина на фертильность мужских особей.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. При монотерапии препарат применяют в качестве индукционной терапии в дозе 100 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни. Аналогичные курсы повторяют с интервалом в 4–5 нед.

В качестве поддерживающей терапии Мюстофоран® вводят в той же дозе 1 раз в 3 нед.

В составе комбинированной химио, терапии препарат вводят в дозе 100 мг/м² в 1-й и 8-й дни.

У больных, получающих Мюстофо, ран®, перед каждым введением необ, ходимо контролировать количество тромбоцитов, лейкоцитов и грануло, цитов в крови. В случае развития ге, матологической токсичности доза препарата Мюстофоран® может быть уменьшена, либо введение препарата следует отложить в соответствии со следующей схемой:

Абсолютное коли2 чество нейтрофи2 лов (в 1 мкл)	Количество тром2 боцитов (в 1 мкл)	% от пре2 дыдущей дозы
>2000 и	>100000	100
2000≥N>1500	100000≥N>80000	75
1500≥N>1000	—	50
≤1000	N≤80000	Отложить введение

Применение в комбинации с дакарбазином. При введении фотемустина и дакарбазина в высоких дозах в течение одних суток были отмечены следующие признаки токсичности (респираторный дистресс-синдром взрослых).

Следует избегать одновременного применения дакарбазина и фотемустина (см. «Взаимодействие»). При необходимости комбинированного применения этих препаратов рекомендуется следующий режим терапии.

Индукционная терапия:

, фотемустин в дозе 100 мг/м² в 1-й и 8-й дни;

, дакарбазин в дозе 250 мг/м² в 15, 16, 17 и 18-й дни.

Затем следует сделать 5-недельный перерыв в лечении.

Поддерживающая терапия каждые 3 нед:

, фотемустин в дозе 100 мг/м² в 1-й день;

, дакарбазин в дозе 250 мг/м² во 2, 3, 4 и 5-й дни.

Инструкция по разведению препарата

Раствор следует готовить непосредственно перед введением и использовать сразу же после приготовления.

Содержимое флакона растворяют в 4 мл прилагаемого растворителя и перемешивают в течение 2–3 мин до полного растворения порошка. Для приготовления инфузионного раствора необходимую дозу далее разводят в 250 мл 5% раствора глюкозы (у больных, страдающих сахарным диабетом, в качестве раствора для разбавления можно использовать 0,9% раствор натрия хлорида). Полученный раствор вводят в/в капельно в течение 1 ч, защищая от света (флакон с раствором помещают в непрозрачный чехол).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто в клинических исследованиях отмечались побочные эффекты со стороны системы кроветворения. Данные токсические эффекты фотемустина были отсроченными и проявлялись анемией (14%), тромбоцитопенией (40,3%) и лейкопенией (46,3%) и достигает максимальной выраженности на 4–5-й и 5–6-й нед после начала индукционной терапии. Также возможно развитие панцитопении.

Гематологическая токсичность на фоне приема фотемустина может усиливаться в случае предшествующей химиотерапии и/или комбинации с другими препаратами, оказывающими токсическое действие на систему кроветворения. У пациентов пожилого возраста могут отмечаться более выраженные токсические эффекты в отношении системы кроветворения и ЖКТ.

Частота побочных реакций, которые были отмечены на фоне терапии фо, темустином, приведена в виде следу, ющей градации: очень часто ($>1/10$); часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); редко ($>1/10000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); не, уточненной частоты (частота не мо, жет быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны системы кроветворения: очень часто — тромбоцитопения, лей, копения (3–4-я степень), анемия (3–4-я степень).

Со стороны системы пищеварения: очень часто — тошнота и рвота, раз, вивающиеся в течение 2 ч после на, чала введения препарата; умеренное обратимое повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ и концентрации билирубина в сыво, ротке крови; часто — диарея, боль в животе; неуточненной частоты — ге, патит.

Со стороны нервной системы: неча, сто — проходящие неврологические симптомы (нарушение сознания, пар, естезии, потеря вкусовых ощущений).

Со стороны мочевыводящей систе, мы: нечасто — проходящее повыше, ние уровня мочевины в сыворотке крови.

Со стороны кожи и подкожных тка, ней: нечасто — кожный зуд.

Прочие: часто — лихорадка, флебит в месте введения препарата.

Со стороны дыхательной системы: при одновременном введении с да, карбазином были отмечены случаи токсичности в отношении органов дыха, ния (респираторный дист, ресс-синдром) (см. «Взаимодейст, вие»).

Новообразования доброкачествен, ные, злокачественные и неуточнен, ные(включая кисты и полипы): ис, пользование противоопухолевых препаратов, и особенно алкилирую, щих соединений, сопряжено с рис,

ком развития миелодиспластиче, ского синдрома и острого миелолей, коза. Редкие случаи таких осложне, ний были описаны при использова, нии фотемустина в высоких куму, лятивных дозах в режиме монотера, пии и в сочетании с другими химио, терапевтическими препаратами, с проведением лучевой терапии и без нее.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Взаимодей, ствие, характерное для цитотоксиче, ских препаратов*

У пациентов со злокачественными новообразованиями повышен риск развития тромбоза, поэтому им часто назначают антикоагулянты. На фоне приема антикоагулянтов следует бо, лее часто контролировать показатель МНО, поскольку у таких пациентов отмечается вариабельность показате, лей свертывающей способности кро, ви, которая осложняется риском взаимодействия антикоагулянтов для приема внутрь и противоопухо, левых средств.

Комбинации препаратов, применение которых противопоказано

Вакцина желтой лихорадки. Риск фа, тальных системных поствакциналь, ных осложнений (см. «Противопока, зания»).

Нежелательные комбинации препа, ратов

При одновременном назначении фе, нитоина, из-за снижения абсорбции на уровне пищеварительного тракта, концентрация фенитоина в сыворот, ке крови может снижаться.

Во время и после лечения (как мини, мум в течение 3 мес) следует избегать вакцинации живыми и ослабленны, ми вакцинами.

Для вакцинации таких пациентов следует использовать инактивиро, ванные вакцины (например вакцина полиомиелита).

Комбинации препаратов, применение которых требует осторожности

Иммунодепрессанты — выраженное угнетение иммунной системы и риск лимфопролиферации.

Взаимодействие, специфичное для фотемустина

Комбинации препаратов, применение которых требует осторожности

Дакарбазин. При введении фотемустина и дакарбазина в высоких дозах в течение одних суток были отмечены случаи легочной токсичности (респираторный дистресс-синдром взрослых). Не следует применять фотемустин и дакарбазин одновременно. Рекомендуемый интервал между введением последней дозы фотемустина и первой дозы дакарбазина составляет 1 нед (см. «Способ применения и дозы»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Специфические антидоты при передозировке Мюстофорана® неизвестны. Лечение заключается в прекращении введения препарата и проведении поддерживающей терапии при усиленном контроле гематологических показателей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение препаратом Мюстофоран® следует проводить только под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Если после предшествующего лечения цитостатическими средствами прошло менее 4 нед (а в случае лечения препаратами нитрозомочевинами — 6 нед), препарат больным назначать не рекомендуется.

Лечение препаратом Мюстофоран® можно проводить только при количестве тромбоцитов в периферической крови не менее 100000/мкл и гранулоцитов — не менее 2000/мкл.

Анализ крови следует проводить перед каждым очередным введением препарата с соответствующей коррекцией дозы в зависимости от гематологических показателей.

Между началом индукционной терапии и началом поддерживающей терапии рекомендуется интервал — 8 нед. Между двумя циклами поддерживающей терапии рекомендуемый интервал — 3 нед.

Назначение поддерживающей терапии возможно, если количество тромбоцитов в периферической крови не менее 100000/мкл и гранулоцитов — не менее 2000/мкл.

Рекомендуется регулярно проводить оценку показателей функции печени во время и после индукционной химиотерапии.

Мужчины и женщины во время и не менее 6 мес после окончания терапии должны использовать надежные меры контрацепции.

При работе с препаратом Мюстофоран® следует соблюдать необходимые правила использования и уничтожения цитотоксических препаратов. Беременным женщинам работать с препаратом Мюстофоран® запрещено. При работе с препаратом рекомендовано использование латексных перчаток и масок. В случае попадания раствора на кожу или слизистые оболочки эти участки следует тщательно промыть водой с мылом. В случае попадания препарата в глаза их следует промыть большим количеством воды. Следует избегать вдыхания препарата.

Препарат содержит 80% раствор этанола, т.е. 1,3 г этанола на 100 мг фотемустина, что эквивалентно 32 мл пива, 13,3 мл вина. Такое количество этанола может быть опасным для пациентов, страдающих алкоголизмом. При назначении препарата пациентам с заболеваниями печени и эпилепсией также следует помнить о том, что в его состав входит этанол.

Пациенты пожилого возраста.

Токсичность фотемустина сравнима, как у пациентов в возрасте до и старше 60 лет. Тромбоцитопения (3-я степень), лейкопения (3-я степень) и

токсические эффекты в отношении ЖКТ (3-я степень) значительно чаще встречались у пациентов в возрасте старше 60 лет.

Во избежание кровоизлияния перед введением фотемустина необходимо удостовериться, что игла для в/в вве-дения правильно введена в вену. В случае кровоизлияния необходимо остановить инфузию, ввести в/в 5% раствор декстрозы (4 мл/мин), за-фиксировать конечность и наложить пакет со льдом на место инъекции во избежание диффузии инфузионного раствора.

Влияниена способность управлять транспортными средствами, механизмами. Исследований по оценке влияния на способность управлять автотранспортом не проводилось. Тем не менее, не рекомендуется управлять автотранспортом и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, сразу после приема фотемустина.

ФОРМА ВЫПУСКА. Порошок

По 208 мг порошка во флаконе из стекла коричневого цвета. Флакон закупорен пробкой из эластомера и обкатан алюминиевым колпачком.

Растворитель

По 4 мл в ампуле бесцветного стекла с нанесенным кольцом надлома белого цвета.

Флакон и ампула помещены в кон-турную ячейковую упаковку из пла-стика белого цвета с бесцветной пластиковой крышкой и вместе с инструкцией по медицинскому при-менению вложены в картонную пач-ку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

НЕКСАВАР® (NEXAVAR®)

Сорафениб®..... 335

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пле/ночной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

сорафениб тозилат 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафени-ба основания)

вспомогательные вещества:

МКЦ — 16 мг; натрия кроскармел-лоза — 36,4 мг; гипромеллоза (5 сР) — 10,2 мг; магния стеарат — 2,55 мг; натрия лаурилсульфат — 1,7 мг
оболочка: гипромеллоза (15 сР) — 6 мг; макрогол 3350 — 2 мг; титана диоксид — 1,73 мг; железа оксид красный — 0,27 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной обо-лочкой красного цвета, с одной сторо-ны таблетки выдавлен логотип компа-нии, с другой — цифра «200».

ФАРМАКОДИНАМИКА. Сорафе-ниб является мультикиназным инги-битором. Уменьшает пролиферацию опухолевых клеток *in vitro*.

Показано, что сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные



табл. п.п.о. 200 мг, бл. 28,
пач. картон. 4

Нексавар®

киназы (с-CRAF, BRAF и мутант, ную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β). Полагают, что некоторые из этих киназ задействованы в сигнальных системах опухоли, в частности, в процессах ангиогенеза и апоптоза. Сорафениб подавляет рост опухоли при печеночном, но-клеточном и почечно-клеточном раке у человека.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема таблеток сорафениба его средняя относительная биодоступность составляет 38–49%. $T_{1/2}$ сорафениба составляет приблизительно 25–48 ч. Прием повторных доз сорафениба в течение 7 дней приводил к 2,5–7-кратному увеличению накопления по сравнению с приемом однократной дозы.

C_{ss} сорафениба в плазме достигаются в течение 7 дней, отношение C_{max}/C_{min} составляет менее 2.

Всасывание и распределение. C_{max} сорафениба в плазме достигается приблизительно через 3 ч после приема внутрь. При приеме вместе с пищей с умеренным содержанием жира биодоступность сорафениба приблизительно соответствует биодоступности при приеме натощак. При приеме с пищей с высоким содержанием жира биодоступность снижается при, приблизительно на 29% в сравнении с приемом препарата натощак.

При назначении пероральных доз, превышающих 400 мг 2 раза в сутки, средние C_{max} и AUC увеличиваются непропорционально. Связь с белками — 99,5%.

Метаболизм и выведение. Метаболизм сорафениба осуществляется, главным образом, в печени путем окисления, опосредованного изоферментом CYP3A4, а также путем глюкуронирования, опосредованного UGT1A9.

Конъюгаты сорафениба могут расщепляться в ЖКТ благодаря активности бактериальной глюкуронидазы, что позволяет реабсорбироваться неконъюгированному ЛС. Одновременно применение неомицина воздействует на этот процесс, уменьшая среднюю биодоступность сорафениба до 54%.

При достижении равновесного состояния на сорафениб приходится приблизительно 70–85%. Идентифицировано 8 метаболитов сорафениба, 5 из них обнаружены в плазме. Основной циркулирующий в плазме метаболит сорафениба — пиридин N-оксид — обладает *in vitro* активностью, сходной с активностью сорафениба, и составляет приблизительно 9–16%. После приема сорафениба внутрь в дозе 100 мг (в форме раствора) в течение 14 дней выводится 96% от назначенной дозы, 77% — с калом, 19% — с мочой в форме глюкуронидов. Незначительный сорафениб, в количестве 51% от назначенной дозы, определяется в кале.

Фармакокинетика в особых популяциях. Анализ демографических данных свидетельствует о том, что коррекции дозы препарата в зависимости от возраста или пола не требуется.

Дети. Данные по фармакокинетике препарата у детей отсутствуют.

Почечная недостаточность. Фармакокинетику сорафениба изучали после приема однократной дозы 400 мг у больных с нормальной почечной функцией и больных с легким (Cl креатинина 50–80 мл/мин), среднетяжелым (Cl креатинина от 30 до <50 мл/мин) и тяжелым (Cl креатинина <30 мл/мин) снижением почечной функции, не нуждающихся в диализе. Влияние снижения почечной функции на фармакокинетику сорафениба не обнаружено. Для больных с легким, среднетяжелым или тяжелым снижением почечной функции, не

нуждающихся в гемодиализе, необ, ходимость в снижении дозировки от, сствует.

Печеночная недостаточность. Со, рафениб выводится, главным обра, зом, печенью. У больных печеноч, но-клеточным раком с легкими (класс А по классификации Чайлд-Пью) или среднетяжелым (класс В по классификации Чайлд-Пью) нарушениями функ, ции печени фармакокинетические параметры сорафениба были таки, ми же, как у больных с нормальной печеночной функцией. Фармакоки, нетика сорафениба у больных без печеночно-клеточного рака с легки, ми (класс А по классификации Чайлд-Пью) или среднетяжелым (класс В по классификации Чайлд-Пью) нарушениями функ, ции печени была сходной с фарма, кокинетикой сорафениба у здоро, вых людей. У больных с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика со, рафениба не изучена.

ПОКАЗАНИЯ

- метастатический почечно-клеточ, ный рак;
- печеночно-клеточный рак.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к сорафенибу или любому другому компоненту препарата;
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст (эффективность и безопасность применения не уста, новлены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

При следующих заболеваниях:

- кожные заболевания;
- артериальная гипертензия;
- повышенная кровоточивость или кровотечения в анамнезе;
- нестабильная стенокардия;
- перенесенный инфаркт миокарда;

- комплексная терапия с иринотека, ном и доцетакселом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕН/ НОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУ/ ДЮ. Противопоказано при беремен, ности. На время лечения следует пре, кратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДО/ ЗЫ.

Внутрь, в промежутках между приемами пищи или вместе с пищей, содержащей умеренное количество жира, запивая стаканом воды.

Рекомендуемая суточная доза — 800 мг (4 табл. по 200 мг). Суточная доза назначается в 2 приема (2 табл. 2 раза в сутки). Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсиче, ского действия.

Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может потре, бовать временного прекращения или уменьшения дозы сорафениба. При необходимости доза сорафениба мо, жет быть снижена до 200–400 мг 1 раз в сутки.

Рекомендации по снижению дозы или отмене сорафениба при развитии кожной токсичности представлены в таблице.

Отдельные группы больных

Дети

Безопасность и эффективность на, значения сорафениба у детей не уста, новлены.

Пожилые больные

Коррекция дозы в зависимости от возраста больного (старше 65 лет), пола или массы тела не требуется.

Снижение функции печени

Больным со снижением функции пе, чени классов А и В по классификации Чайлд-Пью коррекция дозы не требу, ется. Лечение сорафенибом больных со снижением функции печени клас, са С по классификации Чайлд-Пью не изучено.

Таблица

Рекомендации по снижению дозы/отмене сорафениба при развитии кожной токсичности

Степень кожной токсичности	Эпизоды	Рекомендации по модификации доз сорафениба
1-я степень: онемение, дизестезия, парестезия, безболезненная отечность, эритема или ощущение дискомфорта в руках или ногах, которые не препятствуют нормальной активности пациента	Любой по счету	Лечение продолжают с применением местной симптоматической терапии
2-я степень: эритема и отечность рук или ног, сопровождающиеся болью, и/или ощущением дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента	При первом возникновении	Лечение продолжают с использованием сниженной дозы Нексавара® (400 мг/сут на 28 дней) и с применением местной симптоматической терапии. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней — см. ниже. Если после снижения дозы уровень токсичности возвращается к 0–1 степени, через 28 дней дозу сорафениба увеличивают до полной.
	Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней	Приостановить терапию Нексаваром® на 7 или более дней (до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до токсичности 1-й степени). При возобновлении терапии снизить дозу Нексавара® до 400 мг/сут ежедневно
	2–3-й эпизоды развития кожной токсичности	Приостановить терапию Нексаваром® на 7 или более дней (до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до токсичности 1-й степени). При возобновлении терапии снизить дозу Нексавара® до 400 мг/сут ежедневно
	Возникновение кожной токсичности в 4-й раз	Терапию Нексаваром® следует прекратить. Решение об отмене терапии сорафенибом должно быть основано на клинической оценке состояния больного и его предпочтениях
3-я степень: влажная десквамация, изъязвления, волдыри или выраженная боль в руках или ногах, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя	При первом возникновении	Приостановить терапию Нексаваром® на 7 или более дней (до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до токсичности 1-й степени). Немедленно назначить местную симптоматическую терапию. При возобновлении терапии Нексаваром® снизить дозу до 400 мг/сут ежедневно. Если после снижения дозы уровень токсичности возвращается к 0–1 степени, через 28 дней дозу сорафениба увеличивают до полной.
	При 2-м эпизоде	Приостановить терапию Нексаваром® на 7 или более дней (до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до токсичности 1-й степени). Немедленно назначить местную симптоматическую терапию. При возобновлении терапии Нексаваром® снизить дозу до 400 мг/сут ежедневно.
	При 3-м эпизоде	Терапию Нексаваром® следует прекратить. Решение об отмене терапии сорафенибом должно быть основано на клинической оценке состояния больного и его предпочтениях

Снижение почечной функции

Больным с легкими, среднетяжелыми и тяжелыми нарушениями функции почек (без гемодиализа) не требуется снижения дозы сорафениба. Использование сорафениба в лечении больных, находящихся на гемодиализе, не изучено.

Пациентам с риском возникновения нарушения функции почек необходимо мониторировать водно-электролитный баланс.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении Нексавара® в ходе клинических исследований или на основе данных постмаркетингового применения, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто — $\geq 1/10$, часто — от $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто — от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).

Для нежелательных эффектов, выявленных в процессе постмаркетинговых наблюдений и для которых не удается надежно оценить частоту или установить причинную связь с приемом препарата, указано «частота не известна».

В каждой частотной группе нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их значимости.

Со стороны системы кроветворения: очень часто — лимфопения; часто — лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны ССС: очень часто — кровотечения (включая кровотечения из ЖКТ*, дыхательных путей* и кровоизлияние в головной мозг*), повышение АД; часто — хроническая сердечная недостаточность*; ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда*; нечасто — гипертонический криз*; редко — удлинение интервала QT.

Со стороны дыхательной системы: часто — охриплость; нечасто — ринорея, явления, сходные с интерстици-

альными заболеваниями легких* (в т.ч. пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония, пульмонит, воспаление легких).

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто — кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд; часто — эксфолиативный дерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи; нечасто — фолликулит, экзема, мультиформная эритема, кератоманомы/плоскоклеточная карцинома кожи; частота неизвестна — возвратный лучевой дерматит, лейкоцитокластический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны системы пищеварения: очень часто — диарея, тошнота, рвота; часто — стоматит (включая сухость слизистой оболочки полости рта и глоссит), диспепсия, дисфагия, анорексия, запор; нечасто — гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит, панкреатит, прободение ЖКТ*, повышение уровня билирубина (включая желтуху), холецистит, холангит; частота неизвестна — лекарственный гепатит*.

Со стороны нервной системы: часто — периферическая сенсорная нейропатия; нечасто — синдром задней ободочной энцефалопатии*.

Психические нарушения: часто — депрессия.

Со стороны органа слуха: часто — звон в ушах.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — артралгия, миалгия; частота неизвестна — рабдомиолиз.

Со стороны урогенитальной системы: часто — почечная недостаточность, протеинурия; редко — нефротический синдром.

Со стороны репродуктивной системы: часто — эректильная дисфункция; нечасто — гинекомастия.

Со стороны эндокринной системы: не, часто — гипотиреоз, гипертиреоз.

Со стороны иммунной системы: неча, сто — реакции повышенной чувствительности (включая кожные реакции и крапивницу); частота неизвестна — ангионевротический отек, анафилак, тические реакции.

Нарушения лабораторных показателей: очень часто — гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы; часто — транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), гипокальциемия, гипокалиемия; нечасто — дегидратация, гипонатриемия, транзиторное повышение активности ЩФ; отклонение от нормального значения МНО и протромбина.

Прочие: очень часто — повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в т.ч. боль в ротовой полости, животе, костях, боль в области опухоли, головная боль); часто — астения, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела; нечасто — присоединение вторичных инфекций.

*Неблагоприятные реакции могут иметь угрожающие жизни последствия или летальный исход. Такие явления происходили либо нечасто либо реже чем нечасто.

В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях при сравнении безопасности и эффективности применения в качестве 1-й линии двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины (карбоплатин/паклитаксел и отдельно — гемцитабин/цисплатин), в комбинации с сорафенибом или без него у пациентов с поздней стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) не удалось получить данные по улучшению общей выживаемости. Данные по безопасности в целом соответствовали ранее опубликованным результатам. Однако в обоих исследованиях в группе пациентов с

плоскоклеточным раком легкого, получавших двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов платины в комбинации с сорафенибом, была отмечена более высокая смертность по сравнению с группой пациентов, получавших только двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов платины (паклитаксел/карбоплатин (соотношение рисков — 1,81, 95%, доверительный интервал — 1,19–2,74; гемцитабин/цисплатин: соотношение рисков — 1,22, 95%; доверительный интервал — 0,82–1,80). Определяющей причиной этого явления выявлено не было.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Индукторы CYP3A4:* препараты, индуцирующие активность CYP3A4 (например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал, дексаметазон и препараты, содержащие экстракт травы зверобоя), могут увеличивать метаболизм сорафениба и, таким образом, снижать его концентрацию в организме. Продолжительный одновременный прием сорафениба совместно с рифампицином приводил к уменьшению AUC сорафениба в среднем на 37%.

Ингибиторы CYP3A4: клиническое фармакокинетическое взаимодействие сорафениба с ингибиторами цитохрома CYP3A4 маловероятны.

Субстраты CYP2C9: одновременный прием сорафениба и варфарина не привел к изменению средних значений ПВ и МНО по сравнению с плацебо. Однако рекомендуется регулярное определение МНО у всех больных, получающих сочетанную терапию варфарином и сорафенибом.

Субстраты специфических изоферментов из группы цитохрома P450: одновременное назначение мидозолама, декстрометорфана и омепразола, являющихся субстратами цитохромов CYP3A4, CYP2D6 и

CYP2C19 соответственно, и 4-недельного курса сорафениба не приводило к изменению уровня экспозиции перечисленных препаратов. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что сорафениб не ингибирует и не индуцирует изоферменты из группы цитохрома P450. В результате одновременного применения сорафениба и паклитаксела имело место увеличение, а не снижение экспозиции 6-ОН-паклитаксела, активного метаболита паклитаксела, который образуется с помощью CYP2C8. Эти данные свидетельствуют о том, что сорафениб *in vivo* может не являться ингибитором CYP2C8. Одновременное применение сорафениба и циклофосфида приводило к незначительному снижению экспозиции циклофосфида, однако при этом не наблюдалось снижения системной экспозиции 4-ОН-циклофосфида, являющегося активным метаболитом циклофосфида, который образуется в основном с помощью CYP2B6. Эти данные свидетельствуют о том, что сорафениб *in vivo* может не являться ингибитором CYP2B6.

Комбинация с другими противоопухолевыми препаратами: сорафениб не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику гемцитабина, цисплатина, оксалиплатина и циклофосфида.

Паклитаксел/Карбоплатин

Одновременное применение паклитаксела (по 225 мг/м²) и карбоплатина (AUC=6) совместно с сорафенибом (≤400 мг 2 раза в день) с 3-дневными интервалами в приеме сорафениба до и после назначения паклитаксела и карбоплатина не оказывало никакого существенного влияния на фармакокинетику паклитаксела.

Одновременное применение паклитаксела (по 225 мг/м² 1 раз в 3 нед) и карбоплатина (AUC=6) с сорафенибом (по 400 мг 2 раза в день без пере-

рыва в применении сорафениба) приводило к увеличению экспозиции сорафениба на 35%, паклитаксела — на 29% и 6-ОН-производного паклитаксела — на 50%. Фармакокинетика карбоплатина оставалась неизменной. Эти данные показывают, что нет необходимости корректировать дозировку при применении паклитаксела и карбоплатина вместе с сорафенибом с 3-дневными интервалами в приеме сорафениба. Остается неизвестным клиническое значение небольшого увеличения экспозиции сорафениба и паклитаксела при одновременном применении с сорафенибом без перерыва в его применении.

Капецитабин

Одновременное применение капецитабина (по 750–1050 мг/м² с 1-го по 14-й дни через каждый 21-й день) и сорафениба (по 200 или 400 мг 2 раза в день без перерывов в приеме) не приводило к существенным изменениям в экспозиции сорафениба. Однако экспозиция капецитабина увеличивалась на 15–50%, а экспозиция 5-фторурацила (метаболит капецитабина) возрастала на 0–52%. Остается неизвестным клиническое значение этого небольшого или умеренного увеличения в экспозиции капецитабина и 5-фторурацила при одновременном приеме сорафениба.

Доксорубин/Иринотекан

Одновременное назначение сорафениба и доксорубина приводит к увеличению AUC доксорубина на 21%. При одновременном назначении сорафениба и иринотекана, активный метаболит которого SN-38 в дальнейшем метаболизируется с участием UGT1A1, отмечалось увеличение AUC SN-38 на 67–120% и увеличение AUC иринотекана на 26–42%. Клиническое значение данных наблюдений не известно.

Донетаксел

Одновременное применение донетаксела (по 75 или 100 мг/м² одно,

кратно через каждый 21-й день) и со, рафениба (200 или 400 мг 2 раза в день со 2 по 19-й день в течение 21-дневного цикла) с 3-дневными ин, тервалами до и после назначения до, цетаксела сопровождается увеличе, нием AUC и $C_{\max}$ доцетаксела соответ, ственно на 36–80 и 16–32%. При од, новременном назначении сорафени, ба и доцетаксела следует соблюдать осторожность.

Неомицин. Одновременное применение неомицина, несистемного анти, бактериального препарата, применя, емого для эрадикации желудочно-ки, шечной флоры, воздействует на энте, рогепатическую циркуляцию сора, фениба, приводя к снижению экспо, зиции сорафениба. У здоровых доб, ровольцев, получавших в течение 5 дней неомицин, средняя биодоступ, ность сорафениба снижалась до 54%. Клиническая значимость этих дан, ных не известна. Влияние других анти, биотиков не изучалось, но будет, по всей вероятности, зависеть от способ, ности снижать активность глюкуро, нидазы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможно усиление побочных явле, ний, особенно диареи и кожных реак, ций.

Лечение: симптоматическое. Антидот сорафениба не известен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение со, рафенибом следует проводить под на, блюдением специалиста, имеющего опыт применения противоопухоле, вых препаратов.

Во время терапии сорафенибом необ, ходимо периодически контролиро, вать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную фор, мулу и тромбоциты).

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме сорафениба были кожные реакции в области ко, нечностей (ладонно-подошвенная эритродизестезия) и сыпь. В боль, шинстве случаев они были 1-й и 2-й

степени тяжести и проявлялись, главным образом, в течение первых 6 нед лечения сорафенибом. Для лече, ния кожных токсических реакций можно использовать местные препа, раты с симптоматическим действи, ем. При необходимости временно прекращают лечение или изменяют дозы сорафениба или в тяжелых или повторяющихся случаях кожных ре, акций терапию сорафенибом отме, няют.

У больных, получавших лечение со, рафенибом, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипер, тензия обычно носила легкий или умеренный характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лече, нию стандартными антигипертен, зивными препаратами. Во время лечения сорафенибом следует регу, лярно контролировать АД и при не, обходимости корректировать его повышение антигипертензивной тера, пией. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии или появления гипертонических кризов, несмотря на про, ведение адекватной антигипертен, зивной терапии, следует рассмот, реть вопрос о прекращении лечения сорафенибом.

Сорафениб может привести к увели, чению риска кровотечений. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровотечения, требующего медицинского вмеша, тельства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения сора, фенибом.

При совместном назначении варфари, на и сорафениба у некоторых пациен, тов отмечались редкие эпизоды крово, точивости или повышение МНО. При совместном назначении варфарина и сорафениба необходимо регулярное определение ПВ/МНО, клинических признаков кровоточивости.

В случае проведения хирургических вмешательств рекомендуется вре,

менное прекращение терапии сорафенибом с позиций предосторожно, сти. Клинические наблюдения, касающиеся возобновления приема сорафениба после хирургических вмешательств, очень немногочисленны. Поэтому решение о возобновлении терапии сорафенибом после хирургических вмешательств должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны.

При возникновении ишемии и/или инфаркта миокарда следует временно, но или полностью прекратить терапию сорафенибом.

Прободение ЖКТ встречается нечасто и описано менее чем у 1% больных, получавших сорафениб. В некоторых случаях эти события не были связаны с опухолями в брюшной полости. В случае прободения ЖКТ лечение сорафенибом следует отменить. Нет никаких данных о лечении сорафенибом больных с тяжелым нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью). Поскольку сорафениб выводится, главным образом, печенью, у больных с тяжелым нарушением функции печени возможно усиление действия препарата.

С осторожностью назначают сорафениб вместе с препаратами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием UGT1A1 (например иринотекан).

Одновременное применение доцетаксела (в дозах 75 или 100 мг/м²) и сорафениба (в дозах 200 или 400 мг 2 раза в день) с 3-дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением АУС доцетаксела на 36–80%.

При одновременном назначении сорафениба и доцетаксела следует соблюдать осторожность. Одновременное применение неомицина может привести к снижению биодоступности сорафениба.

Беременность, лактация, влияние на фертильность. Женщинам следует

избегать наступления беременности в период лечения сорафенибом. Женщины с сохраненной репродуктивной способностью необходимо проинформировать о потенциальной опасности сорафениба для плода, которая включает тератогенность, проблемы с выживанием плода и эмбриотоксичность. Во время и как минимум в течение 2 нед после терапии сорафенибом необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Неизвестно, выделяется ли сорафениб с женским молоком. Поскольку многие ЛС выделяются с грудным молоком и влияние сорафениба на детей раннего возраста не изучено, женщинам следует отказаться от грудного вскармливания в период лечения сорафенибом.

Исследования применения сорафениба у беременных женщин не проводились. В исследованиях на животных показана репродуктивная токсичность сорафениба, включающая способность данного вещества вызывать пороки развития. В экспериментах на крысах показано, что сорафениб и его метаболиты проникают через плаценту. Предполагается, что сорафениб подавляет ангиогенез у плода. У животных отмечается выделение с молоком сорафениба и/или его метаболитов.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг. В блистере 28 шт.; в пачке картонной 4 блистера.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НЕМУЛЕКС®

*Нимесулид** 268

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
(Россия)

СОСТАВ

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 1 пакетик

активное вещество:

нимесулид 100 мг

вспомогательные вещества: мак, рога цетостеарат (кремофор А25) — 100 мг; лимонная кислота безводная — 19 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 40 мг; сахароза — 1721 мг; ароматизатор апельсиновый — 20 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Гранулы:* желтоватого цвета.

Полученная суспензия: светло-желтого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. НПВС, оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее и антиагрегантное действие. В отличие от других НПВС селективно подавляет ЦОГ-2, тормозит синтез ПГ в очаге воспаления; оказывает менее выраженное угнетающее влияние на ЦОГ-1 (реже вызывает побочные эффекты, связанные с угнетением синтеза ПГ в здоровых тканях).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция при приеме внутрь — высокая (прием пищи снижает скорость абсорбции, не влияя на ее степень). T_{max} в крови — 1,5–2,5 ч. Связь с белками плазмы — 95%, эритроцитами — 2%, липопротеинами — 1%, кислым альфа₁-гликопротеином — 1%. Изменение дозы не влияет на степень связывания. C_{max} — 3,5–6,5 мг/л. V_d — 0,19–0,35 л/кг. Хорошо проникает в кислую среду очага воспаления (40%), синовиальную жидкость (43%). Легко проникает через гистогематические барьеры. Метаболизируется в печени тканевыми монооксигеназами. Основной метаболит — 4-гидроксинимесулид (25%), обладает сходной фармакологической активностью. 4-гидроксинимесулид является водорастворимым соединением, для выведения которого не требуются глутатион и реакции конъюгации II фазы метаболизма (сульфаты,

рование, глюкуронирование). $T_{1/2}$ нимесулида — 1,56–4,95 ч, 4-гидроксинимесулида — 2,89–4,78 ч. 4-гидроксинимесулид выводится почками (65%) и с желчью (35%), подвергается энтерогепатической рециркуляции.

ПОКАЗАНИЯ

- ревматоидный артрит;
- остеоартроз;
- артриты различной этиологии;
- артралгии;
- миалгии;
- послеоперационные и посттравматические боли;
- бурсит;
- тендинит;
- альгодисменорея;
- зубная и головная боль.

Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшая боли и воспаление на момент использования; на прогрессирование заболевания не влияет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или около-



гран. д/сусп. для приема внутрь
100 мг, пак. многосл. 2 г,
пач. картон. 10, 30

Немулекс®

носовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других НПВС (в т.ч. в анамнезе);

- эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки;
- активное желудочно-кишечное кровотечение;
- кровотечение, в т.ч. цереброваскулярное;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность;
- печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени;
- гепатотоксические реакции при использовании нимесулида в анамнезе;
- алкоголизм;
- наркомания;
- выраженная хроническая почечная недостаточность (С_л креатинина <30 мл/мин);
- прогрессирующие заболевания почек;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- одновременный прием других гепатотоксических ЛС;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 12 лет.

С осторожностью: ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, хроническая сердечная недостаточность, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, почечная недостаточность (С_л креатинина 30–60 мл/мин), анамnestические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, пожилой воз-

раст, длительное использование НПВС, тяжелые соматические заболевания, одновременный прием антикоагулянтов (в т.ч. варфарин), антиагрегантов (в т.ч. АСК, клопидогрел), пероральных ГКС, СИОЗС (в т.ч. циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь. Содержимое 1 пакетика растворяют в 80–100 мл воды. Рекомендуемая доза для взрослых и подростков в возрасте 12–18 лет составляет 100 мг (1 пакетик) 2 раза в сутки после еды. Максимальная суточная доза для взрослых и подростков в возрасте 12–18 лет составляет 200 мг. Не требуется снижение дозы для пациентов пожилого возраста. Пациентам с хронической почечной недостаточностью требуется снижение суточной дозы до 100 мг.

Минимальная эффективная доза должна назначаться на протяжении как можно более короткого периода времени с тем, чтобы минимизировать риск развития побочных реакций. Максимальная продолжительность приема препарата не должна превышать 15 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Аллергические реакции:* реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции.

Со стороны ЦНС: головокружение, ощущение страха, нервозность, кошмарные сновидения, головная боль, сонливость, энцефалопатия (синдром Рейе).

Со стороны кожных покровов: зуд, кожная сыпь, усиление потоотделения, эритема, дерматит, крапивница, ангионевротический отек, отечность лица, многоформная экссудативная эритема, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны мочевыделительной системы: отеки, дизурия, гематурия, за-

держка мочи, почечная недостаточность, олигурия, интерстициальный нефрит.

Со стороны ЖКТ: диарея, тошнота, рвота, запор, метеоризм, гастрит, боли в животе, стоматит, дегтеобразный стул, желудочно-кишечное кровотечение, язва и/или перфорация желудка или двенадцатиперстной кишки.

Со стороны печени и желчевыводящей системы: повышение печеночных трансаминаз, гепатит, молниеносный гепатит, желтуха, холестаза.

Со стороны крови и органов кроветворения: анемия, эозинофилия, тромбоцитопения, панцитопения, пурпура, удлинение времени кровотечения.

Со стороны дыхательной системы: одышка, обострение бронхиальной астмы, бронхоспазм.

Со стороны органа зрения: нечеткость зрения.

Со стороны ССС: артериальная гипертензия, тахикардия, геморагии, приливы.

Прочие: общая слабость, гипотермия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Имеются данные о том, что нимесулид может снижать биодоступность фуросемида, выступать конкурентом по связыванию белков плазмы с фенофибратом, салициловой кислотой, толбутиамидом. Нимесулид может замещать салициловую кислоту и фуросемид (но не варфарин) в связи с плазменными белками. Он не оказывает влияние на препараты, воздействующие на концентрацию глюкозы в крови и толерантность к глюкозе у больных сахарным диабетом, производные сульфонилмочевины. Не рекомендуется прием нимесулида одновременно с мочегонными, нарушающими почечную гемодинамику.

Физиологические концентрации ненасыщенных жирных кислот не влияют на связывание нимесулида с сывороточным альбумином. В те-

рапевтических концентрациях на связывание нимесулида не влияли варфарин, фуросемид, глибенкламид, дигитоксин. В присутствии нимесулида может значительно возрасти свободная фракция метотрексата.

Прием нимесулида в терапевтических дозах внутрь в течение короткого периода не изменяет сывороточный профиль дигоксина у больных со слабовыраженной сердечной недостаточностью.

Концентрация лития в плазме повышается при одновременном приеме препаратов лития и нимесулида. Нимесулид может усиливать действие циклоспорина на почки. Использование с ГКС, ингибиторами обратного захвата серотонина увеличивает риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, сонливость, апатия, желудочно-кишечное кровотечение, повышение АД, острая почечная недостаточность, угнетение дыхания.

Лечение: рекомендуется симптоматическое и поддерживающее. Специфического антидота к препарату нет. Больным, поступившим в стационар с симптомами передозировки препарата (в течение 4 ч после его приема или после приема высокой дозы), рекомендуется промывание желудка, прием активированного угля (взрослым — 60–100 мг) и/или слабительного средства осмотического типа. Необходим регулярный контроль функций печени и почек. Данные о возможности выведения нимесулида с помощью гемодиализа нет. Форсированный диурез, гемодиализ неэффективны из-за высокой связи препарата с белками.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Для снижения риска развития побочных эффектов необходимо применять препарат в минимальной эффективной дозе с наименьшей продолжительностью.

Если состояние больного не улучшается, лечение необходимо прекратить.

Необходимо прекратить прием препарата в случае повышения температуры или развития на фоне его приема гриппоподобных симптомов.

При появлении у больных, принимающих нимесулид, симптомов, указывающих на повреждение печени (на, например анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, повышенная утомляемость, темная моча), или повышении уровня печеночных трансаминаз препарат следует отменить. Таким больным не рекомендуется назначать нимесулид в дальнейшем.

Желудочно-кишечное кровотечение или язва/перфорация желудка или двенадцатиперстной кишки могут развиваться в любой момент при применении препарата и не сопровождаться клинически выраженными симптомами (в т.ч. болевым синдромом). При возникновении желудочно-кишечного кровотечения или язвы препарат следует отменить.

В случае ухудшения функции почек препарат следует отменить.

В случае использования препарата более 2 недель необходим контроль показателей функции печени.

У больных с циррозом печени или почечной недостаточностью с гипотальемией или гипербилирубинемией связывание нимесулида снижается.

У больных пожилого возраста при приеме препарата наиболее часто развиваются побочные эффекты, в т.ч. желудочно-кишечные кровотечения, перфорации, нарушение функции сердца, почек и печени. Поэтому рекомендуется регулярный клинический контроль состояния больных.

Применение нимесулида может отрицательно влиять на фертильность у женщин, поэтому препарат не рекомендуется женщинам, планиующим беременность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В случае, если при использовании препарата возникают нежелательные явления со стороны ЦНС и органов чувств, необходимо воздержаться от вождения автомобиля и занятия видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, 100 мг. В ламинированных пакетиках из трехслойной фольги (ПЭ, алюминий, бумага) по 2 г. 2, 4, 6, 10, 20 или 30 пакетиков в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Нимесулид* (Nimesulide*)

НОРМОСПЕКТРУМ® ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ

Амфита ЗАО (Россия)



Нормоспектрум® для взрослых

СОСТАВ

БАД Капсулы. 1 капс.

инулин; олигофруктоза; мульти, пробиотический комплекс бифи, добактерий и лактобацилл — 9 штаммов, относящихся к видам *B. bifidum*, *B. longum*, *B. adolescentis*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei*; премикс витаминно-минеральный, стандартизованный по составу (витамины: Е, С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, никотинамид, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, биотин; минеральные вещества: цинк, селен). Содержание бифидобактерий — не менее 1×10^8 КОЕ/г, лактобацилл — не менее 1×10^7 КОЕ/г

ХАРАКТЕРИСТИКА. Биологически активная добавка (БАД) к пище. Не является лекарством.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. Комплексный синбиотик, сочетающий в себе полезные свойства бифидобактерий и лактобацилл, витаминов, минералов и растворимых пищевых волокон. Способствует нормализации микрофлоры кишечника, улучшает функциональное состояние ЖКТ, способствует нормализации обмена веществ, восполняет недостаток витаминов и минералов, повышает неспецифическую резистентность организма.

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. Бифидобактерии и лактобациллы, содержащиеся в синбиотике в высокой концентрации, являются эффективными биокорректорами и обладают многофакторным регулирующим и стимулирующим воздействием на организм, устраняют дисбаланс микрофлоры кишечника и нормализуют его функциональное состояние, повышают неспецифическую резистентность организма, участвуют в белковом и жировом обмене, синтезе витаминов, регулируют минеральный и газовый обмен, процессы кишечного всасывания; также установлена их антиканцерогенная и антимуtagenная актив-

ность, способность снижать уровень холестерина в крови, выводить токсины и радионуклиды.

Штаммы, входящие в состав Нормоспектрума®, обладают высокой антагонистической активностью в отношении патогенных, условно-патогенных, гнилостных микроорганизмов, ротавирусов за счет широкого видового состава и высокой концентрации пробиотических микроорганизмов, обладают повышенной устойчивостью к антибиотикам и кислой среде, комплекс бифидобактерий и лактобацилл подобран с учетом особенностей состава микрофлоры людей старше 14 лет и максимально приближен к естественной микрофлоре данной возрастной группы.

Состав витаминно-минерального премикса направлен прежде всего на активизацию иммунной системы, нормализацию обмена веществ, восполнение дефицита микронутриентов. Концентрации витаминов и минералов подобраны с учетом суточной потребности организма (см. таблицу).

Инулин и олигофруктоза, также входящие в состав Нормоспектрума®, это растворимые пищевые волокна, способствующие усиленному росту бифидобактерий и лактобацилл, устраняют запоры, улучшают усвоение кальция, железа, витамина D, снижают уровень глюкозы, холестерина и триглицеридов в крови.

Изучение эффективности и безопасности Нормоспектрума®, проведенные в клинической инфекционной больнице №1 Москвы, онкологической клинической больнице № 62 Москвы, на кафедре гастроэнтерологии Медицинского центра Управления Президента, в Институте геронтологии Росздрава, Астраханской медицинской академии, подтвердили его высокую эффективность и преимущества перед используемыми в испытаниях препаратами группы контроля.

Н

Таблица

Содержание биологически активных веществ в БАД к пище Нормоспектрум® для взрослых, нормы физиологической потребности, адекватный уровень суточного потребления и процент от норм физиологической потребности и адекватного уровня суточного потребления для взрослых и детей старше 14 лет

Биологически активное ве2 щество	Содержа2 ние, мг/6 капс. не менее	Норма физиологической потребности ¹ , мг				Процент от нормы физиологической потребности			
		14–18 лет		Старше 18 лет и взрослые		14–18 лет		Старше 18 лет и взрослые	
		ю	д	м	ж	ю	д	м	ж
Витамин Е	13,86	15				92			
Витамин С	98,4	90	70	90		109 ³	141 ³	109 ³	
Витамин В ₁	2,31	1,5	1,3	1,5		154	178	154 ³	
Витамин В ₂	2,58	1,8	1,5	1,8		143 ³	172 ³	143 ³	
Витамин В ₆	3	2	1,6	2		150 ³	188 ³	150 ³	
Витамин В ₁₂ , мкг	1,62	3				54			
Никотинамид	24,96	20	18	20		125 ³	139 ³	125 ³	
Пантотеновая кислота	14,34	5	4	5		287 ³	359 ³	287 ³	
Фолиевая ки-слота, мкг	432,6	400				108 ³			
Биотин, мкг	210	50				420 ³			
Цинк	18,9	12				158 ³			
Селен, мкг	72	50		75	55	144 ³		96	131 ³

ю — юноши; д — девушки; м — мужчины; ж — женщины

¹ Согласно МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ».

² Адекватный уровень суточного потребления согласно Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), утвержденным решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299 (Приложение №5).

³ Не превышает верхний допустимый уровень суточного потребления.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. В качестве источника биологически активных веществ, в том числе витаминов, цинка и селена при нарушении микрофлоры кишечника и функционального состояния ЖКТ вследствие кишечных инфекций, установившейся и неустойчивой этиологии, в т.ч. ротавирусной инфекции, острых и хронических заболеваний ЖКТ; у беременных в период

подготовки к родам и после родов; в период предоперационной подготовки и в послеоперационный период; при курсах приема антибиотиков, химиотерапии; в комплексной терапии целого ряда заболеваний, в т.ч. язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушениях липидного обмена; при проявлениях аллергии; при витаминной и минеральной недостаточности.

Исследование эффективности Нормоспектрума® при заболевании язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, проведенное в Астраханской медицинской академии, показало, что при одновременном приеме Нормоспектрума® на фоне стандартной антибиотикотерапии больных с хеликобактериозом происходило более раннее купирование симптомов нарушения функции ЖКТ (изжога, тошнота, метеоризм, диарея).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды, запивая питьевой водой.

Взрослым и детям старше 14 лет — по 1–2 капсулы 2–3 раза в день.

Продолжительность приема — 20 дней. Прием можно повторять 2–3 раза в год.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы. 10 капс. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. По 3 блистера помещены в картонную пачку.

КОММЕНТАРИЙ. ВЫПУСКАЕТСЯ ПО ЛИЦЕНЗИИ Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского.

НОРМОСПЕКТРУМ® ДЛЯ ДЕТЕЙ

Амфита ЗАО (Россия)

СОСТАВ

БАД Порошок 1 фл. или 1 капс.

инулин, олигофруктоза, мультипробиотический комплекс бифидобактерий и лактобацилл — 9 штаммов, относящихся к видам *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*; премикс витамин, но-минеральный, стандартизованный по составу (витамины: E,

C, B₁, B₂, B₆, B₁₂, никотинамид, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, биотин; минеральные вещества: цинк, селен). Содержит бифидобактерий — не менее 1×10^8 КОЕ/г, лактобацилл — не менее 1×10^7 КОЕ/г.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Биологически активная добавка (БАД) к пище. Не является лекарством.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. Комплексный синбиотик, сочетающий в себе полезные свойства бифидобактерий и лактобацилл, витаминов, минералов и растворимых пищевых волокон. Способствует нормализации микрофлоры кишечника, улучшает функциональное состояние ЖКТ, способствует нормализации обмена веществ, восполняет недостаток витаминов и минералов, повышает неспецифическую резистентность организма.

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. Бифидобактерии и лактобациллы, содержащиеся в синбиотике в высокой концентрации, являются эффективными биокорректорами и обладают многофакторным регулирующим и

Н



пор., пак. 25 г [с мерн. ложкой]
капс. 0,25 г, уп. 30

Нормоспектрум® для детей

стимулирующим воздействием на организм, устраняют дисбаланс микрофлоры кишечника и нормализуют его функциональное состояние, повышают неспецифическую резистентность организма, участвуют в белковом и жировом обмене, синтезе витаминов, регулируют минеральный и газовый обмен, процессы кишечного всасывания; также установлена их антиканцерогенная и антимуtagenная активность, способность снижать уровень холестерина в крови, выводить токсины и радионуклиды. Штаммы, входящие в состав Нормоспектрума®, обладают высокой антагонистической активностью в отношении патогенных, условно-патогенных, гнилостных микроорганизмов, ротавирусов за счет широкого видового состава и высокой концентрации пробиотических микроорганизмов, обладают повышенной устойчивостью к антибиотикам и кислой среде, комплекс бифидобактерий и лактобацилл подобран с учетом особенностей состава микрофлоры детей и максимально приближен к естественной микрофлоре детей данной возрастной группы. Состав витаминно-минерального премикса направлен прежде всего на активизацию иммунной системы, нормализацию обмена веществ, восполнение дефицита микронутриентов. Концентрации витаминов и минералов подобраны с учетом суточной потребности организма (см. таблицу).

Инулин и олигофруктоза, также входящие в состав Нормоспектрума®, это растворимые пищевые волокна, способствующие усиленному росту бифидобактерий и лактобацилл, улучшают усвоение кальция, железа, витамина D, способствуют правильному развитию детского организма, снижают уровень глюкозы в крови.

Изучение эффективности и безопасности Нормоспектрума®, проведенные в клинической инфекционной больнице № 1 Москвы, МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского, Казанской медицинской академии, подтвердили его высокую эффективность и преимущества перед используемыми в испытаниях препаратами группы контроля.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. В качестве источника пробиотических микроорганизмов, дополнительного источника витаминов, цинка и селена при нарушениях микрофлоры кишечника и функционального состояния ЖКТ, возникающих вследствие кишечных инфекций установленной и неустановленной этиологии, в т.ч. ротавирусной инфекции; при острых и хронических заболеваниях ЖКТ; в период предоперационной подготовки и в послеоперационный период; при курсах приема антибиотиков, химиотерапии; в комплексной терапии целого ряда заболеваний верхних дыхательных путей, в т.ч. респираторные инфекции; при проявлениях аллергии; при витаминной и минеральной недостаточности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды, предварительно растворив в 10 мл жидкости комнатной температуры (кипяченой воды, сока).

Детям старше 1 года и до 3 лет — по 1/2–1 мерной ложке или 1 капс. (капсула используется только для фасовки; ее перед приемом вскрыть и содержимое высыпать в чистую сухую ложку) 2–3 раза в день. Недопустимо принимать вместе с горячей пищей или жидкостью.

Детям от 3 до 7 лет — по 1 капс. 2 раза в день; от 7 до 14 лет — по 1 капс. 3 раза в день.

Продолжительность приема — 20–30 дней. Прием можно повторять 2–3 раза в год.

Таблица

**Содержание биологически активных веществ в БАД к пище
Нормоспектр[®] для детей, нормы физиологической потребности и
процент от норм физиологической потребности для детей от 1 года до 14
лет**

Биологически активное ве- щество	Содержание, мг, не ме- нее			Норма физиологической по- требности ⁵ , мг						Процент от нормы физиологи- ческой потребности			
	3 мер- ные лож- ки (1,5 г) ¹	2 капс. ²	3 капс. ³	1-3 года	3-7 лет	7-11 лет	11-14 лет		1-3 года ¹	3-7 лет ²	7-11 лет ³	11-14 лет	
							м	д				м	д
Витамин Е	4,95	3,3	4,95	4	7	10	12		124	47	50	41	
Витамин С	35,1	23,4	35,1	45	50	60	70	60	78	47	59	50	59
Витамин В ₁	0,81	0,54	0,81	0,8	0,9	1,1	1,3		101 ⁴	60	74	62	
Витамин В ₂	0,9	0,6	0,9	0,9	1	1,2	1,5		100 ⁴	60	75	60	
Витамин В ₆	1,08	0,72	1,08	0,9	1,2	1,5	1,7	1,6	120 ⁴	60	72	64	68
Витамин В ₁₂ , мкг	0,585	0,39	0,585	0,7	1,5	2	3		84	26	29	20	
Никотинамид	8,91	5,94	8,91	8	11	15	18		111 ⁴	54	59	50	
Пантотеновая кислота	5,13	3,42	5,13	2,5	3		3,5		205 ⁴	114 ⁴	171 ⁴	147 ⁴	
Фолиевая ки- слота, мкг	154,5	103	154,5	100	200		300-400		155 ⁴	52	77	52-39	
Биотин, мкг	75	50	75	10	15	20	25		750 ⁴	333 ⁴	375 ⁴	300 ⁴	
Цинк	6,75	4,5	6,75	5	8	10	12		135 ⁴	56	68	56	
Селен, мкг	25,5	17	25,5	15	20	30	40		170 ⁴	85	85	64	

м — мальчики **д** — девочки.

¹ Содержание биологически активных веществ в суточной порции БАД и процент от нормы физиологической потребности для детей 1-3 лет.

² Содержание биологически активных веществ в суточной дозе БАД и процент от нормы физиологической потребности для детей 3-7 лет.

³ Содержание биологически активных веществ в суточной дозе БАД и процент от нормы физиологической потребности для детей 7-14 лет.

⁴ Не превышает верхний допустимый уровень суточного потребления.

⁵ Согласно МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ».

ФОРМА ВЫПУСКА. Порошок. Во флаконах по 25 г и 50 г в комплекте с мерной ложкой (0,5 г). 1 фл. вложен в картонную пачку вместе с мерной ложкой.

Капсулы 0,25 г. По 30 шт. во флаконе или по 10 шт. в блистере из ПВХ/алю, миниевой фольги. 1 фл. или 3 блисте, ра вложены в картонную пачку.

КОММЕНТАРИЙ. ВЫПУСКАЕТ/СЯ ПО ЛИЦЕНЗИИ Московского

**НИИ эпидемиологии и микробиоло-
гии им. Г.Н. Габричевского.**

Оксалиплатин*
(Oxaliplatin*)

 **Синонимы**

Элоксатин[®]: конц. для
р-ра д/инф. (Представитель-
ство Акционерного общества
«Санofi-авентис груп») 406

Октреотид* (Octreotide*)📁 **Синонимы**

Октреотид-депо: лиоф.
д/сусп. для в/м введ. про,
лонг. (Фарм-Синтез ЗАО) ... 276
Октретекс®: р-р для инф. и
п/к введ. (Сотекс ФармФирма) ... 284

**ОКТРЕОТИД, ¹¹¹In
(OCTREOTIDE, ¹¹¹In)**

Пентетреотид 298
ЗАО «Фарм-Синтез» (Россия)

**СОСТАВ**

**Лиофилизат для приго-
товления раствора для
внутривенного введения** 1 фл.
активное вещество:

пентетреотид 0,01 мг
вспомогательные вещества: кис-
лота гентизиновая; натрия хло-
рид; натрия цитрат 5,5-водный

Готовый раствор 1 мл
активные вещества:
индий-111 111, 222 МБк

пентетреотид 0,01 мг
вспомогательные вещества: кис-
лота гентизиновая; натрия хло-
рид; натрия цитрат; кислоты хло-
ристоводородная; вода

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Лиофилизат белого цвета.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Физико-хи-
мические свойства. Октреотид, ¹¹¹In —
радиофармацевтический препарат —
готовится из лиофилизата и раствора
индия-111 хлорида. Изотопиндий-111
имеет период полураспада
67,37 ч. При распаде индий-111 испу-
скает гамма-кванты с энергией 0,173
МэВ (89%), 0,247 (94%).

ФАРМАКОДИНАМИКА. Октреоти-
д, ¹¹¹In представляет собой пентетре-
отид (ДТПА-модифицированный ок-
треотид), меченый изотопом ин-
дия-111 (¹¹¹In). Октреотид — синтетиче-
ский октапептид, являющийся ана-
логом соматостатина и обладающий
сходными с ним фармакологическими
эффектами, но значительно большей
продолжительностью действия. Фар-
макологическая активность октреоти-
да обусловлена его способностью свя-
зываться с рецепторами соматостати-
на S₂ и S₅, находящимися на поверхно-
сти клеток. Октреотид, ¹¹¹In активно
связывается с теми же рецепторами
соматостатина, что и октреотид.

Клетки ряда опухолей и их метастазы
имеют высокую плотность рецепто-
ров соматостатина, существенно пре-
вышающую их плотность на клетках
нормальных тканей, что позволяет
визуализировать эти опухоли, испо-
льзуя препарат Октреотид, ¹¹¹In. Со-
держание октреотида в препарате в 10
раз меньше, чем в разовой терапевти-
ческой дозе, в связи с чем Октреотид,
¹¹¹In не обладает фармакодинамиче-
скими свойствами, характерными
для октреотида.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После в/в
введения препарат быстро покидает
кровеное русло и уже через 10 мин в
крови остается 1/3 от введенной дозы.

$T_{1/2}$ препарата Октреотид, ^{111}In из организма составляет 6 ч. Выведение почти полностью осуществляется через почки. Половина введенной дозы препарата выводится с мочой в течение 6 ч после инъекции. В течение 24 ч выводится 85% от введенной дозы препарата Октреотид, ^{111}In .

Выведение препарата через печень незначительно. Через 3 сут только 2% от введенной дозы определяется в кале.

Октреотид, ^{111}In выводится в основном в неизмененном виде. Однако до 10% радиоактивности выводится в несвязанной с пептидом форме.

ПОКАЗАНИЯ

- радионуклидная диагностика опухолей, имеющих высокую плотность соматостатиновых рецепторов (нейроэндокринные опухоли, опухоли ЦНС, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого) методом планарной скintiграфии или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ);
- установление рецепторного статуса опухоли с целью прогнозирования клинического эффекта при лечении Октреотидом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к препарату или его компонентам.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Использование препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости использования препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание на срок не менее 48 ч.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Приготовление препарата Октреотид, ^{111}In*

Поместить флакон с лиофилизатом в защитный свинцовый цилиндр, протереть резиновую пробку тампо-

ном, смоченным спиртом, и высушить в асептических условиях, перенести 1 мл раствора Индия-111 хлорида с помощью иглы и шприца, находящегося в пенале с лиофилизатом, во флакон с лиофилизатом. Легко встряхивать флакон до тех пор, пока весь лиофилизат не растворится. Инкубировать полученный раствор в течение 30 мин при комнатной температуре (не выше 25 °С). После этого раствор должен быть прозрачным, бесцветным и не содержать механических включений.

Полученный раствор рассчитан на 1 пациента и должен быть использован в течение 6 ч после приготовления.

Препарат вводится в/в (болюсно). в дозе 111 МБк для планарной скintiграфии и 222 МБк для ОФЭКТ.

Лучевые нагрузки на органы пациента при в/в введении препарата

Органы	Поглощенная доза, мГр/МБк
Надпочечники	$7,58 \cdot 10^{-5}$
Мочевой пузырь	$1,4 \cdot 10^{-3}$
Скелет	$5,6 \cdot 10^{-5}$
Головной мозг	$1,00 \cdot 10^{-5}$
Молочная железа	$1,21 \cdot 10^{-5}$
Желчный пузырь 1,07·10	10^{-4}
Желудок	$1,2 \cdot 10^{-4}$
Тонкий кишечник	$4,6 \cdot 10^{-4}$
Верхний отдел толстого кишечника	$3,3 \cdot 10^{-4}$
Нижний отдел толстого кишечника	$4 \cdot 10^{-4}$
Сердце	$2,6 \cdot 10^{-3}$
Почки	$8,1 \cdot 10^{-4}$
Печень 7-10	10^{-5}
Легкие	$2,4 \cdot 10^{-5}$
Мышцы	$5,18 \cdot 10^{-5}$
Яичники	$2,1 \cdot 10^{-4}$
Семенники	$7 \cdot 10^{-5}$
Поджелудочная железа	$7,78 \cdot 10^{-5}$
Красный костный мозг	$6 \cdot 10^{-5}$

Органы	Поглощенная доза, мГр/МБк
Кожа	$2,03 \cdot 10^{-5}$
Селезенка	$7,54 \cdot 10^{-5}$
Вилочковая железа	$1,63 \cdot 10^{-5}$
Щитовидная железа	$1,38 \cdot 10^{-5}$
Матка	$2,73 \cdot 10^{-4}$

Эффективная эквивалентная доза — $1,9 \cdot 10^{-1}$ мЗв/МБк.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При клиническом использовании препарата нежелательных реакций не выявлено.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не использовать совместно с синтетическими аналогами соматостатина. Данные по взаимодействию с другими ЛС отсутствуют.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При применении препарата в диагностических целях и контроле радиоактивности индия-111 передозировка маловероятна в связи с отсутствием у препарата фармакодинамических свойств.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Работа с препаратом должна проводиться в соответствии со следующими нормативными документами:

«Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99);

«Нормы радиационной безопасности» (НРБ-99);

СанПин 2.61. 1281-3;

МУ 2. 6.1. 1892-04.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения (флаконы темного стекла).

Упаковка 1. Флакон с лиофилизатом, шприц однократного применения, стерильную иглу, 2 спиртовых тампо, на помещают в контурную ячейку, вую упаковку. 1 контурную ячейку, вую упаковку помещают в картонную пачку.

Упаковка 2. 5 флаконов с лиофилизатом, том помещают в контурную ячейку,

вую упаковку. Контурную ячейку, вую упаковку помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Препарат не подлежит реализации через аптечную сеть, отпускается только по заявкам в специализированные радиационные лаборатории (отделения) лечебно-диагностических учреждений.

ОКТРЕОТИД-ДЕПО (OCTREOTIDE-DEPO)

Октреотид* 274

ЗАО «Фарм-Синтез» (Россия)



лиоф. д/сusp. для в/м введ.
пронг. 10, 20, 30 мг, фл. темн.
стекл. [с р-лем, амп., шпр., игл.,
тампон.], уп. контурн. яч. 1,
пач. картон. 1

Октреотид-депо

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 1 фл.
активное вещество:

октреотид 10 мг
20 мг
30 мг

вспомогательные вещества: сополимер DL-молочной и гликолевой кислот — 270,0/560,0/850,0

мг; D-маннит — 85,0/85,0/85,0 мг; карбоксиметилцеллюлозы натрия, евая соль — 30,0/30,0/30,0 мг; полисорбат-80 — 2,0/2,0/2,0 мг

Растворитель в ампуле (маннит, раствор для инъекций 0,8%) 1 ампл.
маннит 0,016 г
вода для инъекций до 2,0 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Лиофилизированный порошок или пористая, уплотненная в таблетку масса белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: бесцветная прозрачная жидкость.

Восстановленная суспензия: гомогенная суспензия белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Октреотид-депо представляет собой лекарственную форму октреотида длительного действия для внутримышечного введения, обеспечивающую поддержание стабильных терапевтических концентраций октреотида в крови в течение 4 нед. Октреотид является средством патогенетической терапии при опухолях, активно экспрессирующих рецепторы к соматостатину. Октреотид — синтетический октапептид, являющийся производным естественного гормона соматостатина и обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия.

Препарат подавляет патологически повышенную секрецию гормона роста, а также пептидов и серотонина, продуцируемых в гастроэнтеропанкреатической эндокринной системе.

У здоровых лиц октреотид, подобно соматостатину, подавляет секрецию гормона роста, вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией; секрецию инсулина, глюкагона, гастрина и других пептидов гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы, вы-

зываемую приемом пищи, а также секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином; секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберином. Подавляющее действие на секрецию гормона роста у октреотида, в отличие от соматостатина, выражено в значительно большей степени, чем на секрецию инсулина. Введение октреотида не сопровождается феноменом гиперсекреции гормонов по механизму отрицательной обратной связи.

У больных акромегалией введение Октреотида-депо обеспечивает в подавляющем большинстве случаев стойкое снижение концентрации гормона роста и нормализацию концентрации инсулиноподобного фактора роста 1/соматомедина С (ИФР-1).

У большинства больных акромегалией Октреотид-депо существенно уменьшает выраженность таких симптомов, как головная боль, повышенное потоотделение, парестезии, боли в костях и суставах, периферическая нейропатия. Сообщалось, что лечение октреотидом отдельных больных с аденомами гипофиза, секретирующими гормон роста, приводило к уменьшению размеров опухоли.

При карциноидных опухолях применение октреотида может приводить к уменьшению выраженности симптомов заболевания, в первую очередь таких как приливы и диарея. Во многих случаях клиническое улучшение сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой.

При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПомы), применение октреотида приводит у большинства больных к уменьшению тяжелой секреторной диареи, которая характерна для данного состояния, что в свою очередь приводит к улучшению качества жизни больного. Од-

новременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. По данным компьютерной томографии, у некоторых больных происходит замедление или остановка прогрессирования опухоли и даже уменьшение ее размеров, особенно метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (вплоть до нормальных значений) концентрации вазоактивного интестинального пептида (ВИП) в плазме.

При глюкогономах применение октреотида в большинстве случаев приводит к заметному уменьшению некротизирующей мигрирующей сыпи, которая характерна для данного состояния. Октреотид не оказывает сколько-нибудь существенного влияния на выраженность сахарного диабета, часто наблюдающегося при глюкогомах, и обычно не приводит к снижению потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах. У больных, страдающих диареей, октреотид вызывает ее уменьшение, что сопровождается повышением массы тела. При применении октреотида часто отмечается быстрое снижение концентрации глюкогона в плазме, однако при длительном лечении этот эффект не сохраняется. В то же время симптоматическое улучшение остается стабильным длительное время.

При гастриномах/синдроме Золлингера-Эллисона октреотид, применяемый в качестве монотерапии или в комбинации с блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонного насоса, может снизить образование соляной кислоты в желудке и привести к клиническому улучшению, в т.ч. и в отношении диареи. Возможно также уменьшение выраженности и других симптомов, вероятно связанных с синтезом пептидов опу-

холью, в т.ч. приливов. В некоторых случаях отмечается снижение концентрации гастрина в плазме.

У больных с инсулиномами октреотид уменьшает концентрацию иммунореактивного инсулина в крови. У больных с операбельными опухолями октреотид может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде. У больных с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного продолжительного снижения концентрации инсулина в крови.

У больных с редко встречающимися опухолями, гиперпродуцирующими релизинг-фактор гормона роста (соматоллиберинома), октреотид уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это, по-видимому, связано с подавлением секреции релизинг-фактора гормона роста и самого гормона роста. В дальнейшем возможно уменьшение размеров гиповизии, которые до начала лечения были увеличены.

У больных гормонорезистентным раком предстательной железы (ГРПЖ) увеличивается пул нейроэндокринных клеток, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы, афинные к октреотиду (SS2 и SS5 тип), что определяет чувствительность опухоли к октреотиду. Применение Октреотида-депо в комплексе с дексаметазоном на фоне андрогенной блокады (медикаментозная или хирургическая кастрация) у больных ГРПЖ восстанавливает чувствительность к гормональной терапии и приводит к снижению простатического специфического антигена (ПСА) более чем у 50% пациентов.

У больных ГРПЖ с метастазами в кости данная терапия сопровождается выраженным и длительным обезболивающим эффектом. При этом у всех больных, ответивших на комбинированную терапию с Октреоти-

дом-депо, существенно улучшается качество жизни и увеличивается средняя безрецидивной выживаемости.

ПОКАЗАНИЯ. В терапии акромегалии:

- когда адекватный контроль проявлений заболевания осуществляется за счет п/к введения октреотида;
- при отсутствии достаточного эффекта от хирургического лечения и лучевой терапии;
- для подготовки к хирургическому лечению;
- для лечения между курсами лучевой терапии до развития стойкого эффекта;
- у неоперабельных больных.

В терапии эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы:

- карциноидные опухоли с явлениями карциноидного синдрома;
- инсулиномы;
- ВИПомы;
- гастриномы (синдром Золлингера-Эллисона);
- глюкагономы (для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии);
- соматотрибиномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией рилизинг-фактора гормона роста).

В терапии гормонорезистентного рака предстательной железы: в составе комбинированной терапии на фоне хирургической или медикаментозной кастрации.

В профилактике развития острого послеоперационного панкреатита: при обширных хирургических операциях на брюшной полости и торакоабдоминальных вмешательствах (в т.ч. по поводу рака желудка, пищевода, ободочной кишки, поджелудочной железы, первичного и вторичного, го опухолевого поражения печени).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата.

С осторожностью: холелитиаз; сахарный диабет; беременность и лактация.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Опыт применения Октреотида-депо при беременности и в период грудного вскармливания отсутствует. Поэтому в период беременности препарат назначается только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Не рекомендуется кормление грудью при применении препарата, та в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/м, глубоко в ягодичную мышцу. При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать. Суспензию следует готовить непосредственно перед инъекцией. В день инъекции флакон с препаратом и ампулу с растворителем можно держать при комнатной температуре.

При лечении акромегалии у пациентов, для которых п/к введение Октреотида обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, рекомендуемая начальная доза Октреотида-депо составляет по 20 мг каждые 4 нед в течение 3 мес. Начинать лечение Октреотидом-депо можно на следующий день после последнего п/к введения Октреотида. В дальнейшем дозу корректируют с учетом концентрации в сыворотке гормона роста и ИФР-1, а также клинических симптомов. Если после 3 мес лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта (в частности, если концентрация гормона роста остается выше 2,5 мкг/л), дозу можно увеличить до 30 мг, вводить каждые 4 нед.

В тех случаях, когда после 3 мес лечения Октреотидом-депо в дозе 20 мг отмечается стойкое уменьшение сывороточной концентрации гормона роста ниже 1 мкг/л, нормализация концентрации ИФР-1 и исчезновение,

ние обратимых симптомов акромегалии, можно уменьшить дозу Октреотида-депо до 10 мг. Однако у этих больных, получающих относительно небольшую дозу Октреотида-депо, следует продолжать тщательный контроль, ролировать сывороточные концентрации гормона роста и ИФР-1, а также симптомы заболевания.

Пациентам, получающим стабильную дозу Октреотида-депо, определение концентраций гормона роста и ИФР-1 следует проводить каждые 6 мес.

Пациентам, у которых хирургическое лечение и лучевая терапия недостаточны или вообще неэффективны, а также пациентам, нуждающимся в краткосрочном лечении в промежутках между курсами лучевой терапии до момента развития ее полного эффекта, рекомендуется провести пробный курс лечения п/к инъекциями Октреотида с целью оценки его эффективности и общей переносимости и только после этого перейти на применение Октреотида-депо по вышеприведенной схеме.

При лечении эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы у пациентов, которым п/к введение Октреотида обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, рекомендуемая начальная доза Октреотида-депо составляет 20 мг каждые 4 нед. П/к введение Октреотида следует продолжать еще в течение 2 нед после первого введения Октреотида-депо.

У пациентов, не получавших ранее Октреотид п/к, рекомендуется начинать лечение именно с п/к введения Октреотида в дозе 0,1 мг 3 раза/сут в течение относительно короткого периода времени (примерно 2 нед) с целью оценки его эффективности и общей переносимости. Только после этого назначают Октреотид-депо по вышеприведенной схеме.

В случае, когда терапия Октреотида-депо в течение 3 мес обеспечивает адекватный контроль клинических проявлений и биологических марке-

ров заболевания, возможно снизить дозу Октреотида-депо до 10 мг, назначаемых каждые 4 нед.

В тех случаях, когда после 3 мес лечения Октреотидом-депо удалось достичь лишь частичного улучшения, дозу препарата можно увеличить до 30 мг каждые 4 нед. На фоне лечения Октреотидом-депо в отдельные дни возможно усиление клинических проявлений, характерных для эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы. В этих случаях рекомендуется дополнительное п/к введение Октреотида в дозе, применявшейся до начала лечения Октреотидом-депо. Это может происходить, главным образом, в первые 2 мес лечения, пока не достигнуты терапевтические концентрации октреотида в плазме.

При лечении ГРПЖ рекомендуемая начальная доза Октреотида-депо составляет 20 мг каждые 4 нед в течение 3 мес. В дальнейшем дозу корректируют с учетом динамики концентрации ПСА в сыворотке, а также клинических симптомов. Если после 3 мес лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта (снижение ПСА), дозу можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 нед.

Лечение Октреотидом-депо сочетают с применением дексаметазона, который назначают внутрь по следующей схеме: 4 мг/сут в течение 1 мес, затем — 2 мг/сут в течение 2 нед, затем — 1 мг/сут (поддерживающая доза).

Лечение Октреотидом-депо и дексаметазоном больных, которым ранее проводили медикаментозную антиандрогенную терапию, сочетают с применением аналога ГнРГ. При этом инъекцию аналога ГнРГ (депо-формы) проводят 1 раз в 4 нед.

Пациентам, получающим Октреотид-депо, определение концентраций ПСА следует проводить каждый месяц.

У пациентов с нарушением функции почек, печени и пациентов пожилого

возраста нет необходимости корректировать режим дозирования Октреотида-депо.

Для профилактики острого послеоперационного панкреатита препарат Октреотид-депо в дозе 10 или 20 мг вводится однократно не ранее чем за 5 дней и не позднее чем за 10 дней до предполагаемого оперативного вмешательства.

Правила приготовления суспензии и введения препарата

- препарат вводить только в/м;

, суспензию для в/м инъекции готовить с помощью прилагаемого растворителя непосредственно перед введением;

, готовить и вводить препарат должен только специально обученный медицинский персонал;

, перед инъекцией ампулу с растворителем и флакон с препаратом необходимо достать из холодильника и довести до комнатной температуры (требуется 30–50 мин);

, флакон с Октреотидом-депо держать строго вертикально. Легко постукивая по флакону, добиться, чтобы весь лиофилизат находился на дне флакона;

, вскрыть упаковку со шприцем, присоединить к шприцу иглу размером 1,2 × 50 мм для забора растворителя;

, вскрыть ампулу с растворителем и набрать в шприц все содержимое ампулы с растворителем, установить шприц на дозу 3,5 мл;

, снять пластиковую крышечку с флакона, содержащего лиофилизат. Продезинфицировать резиновую пробку флакона спиртовым тампоном. Ввести иглу во флакон с лиофилизатом через центр резиновой пробки и осторожно ввести растворитель по внутренней стенке флакона, не касаясь иглой содержимого флакона. Вынуть шприц из флакона;

, флакон должен оставаться неподвижным до полного пропитывания растворителем лиофилизата и образования суспензии (примерно на 3–5

мин). После чего, не переворачивая флакон, следует проверить наличие сухого лиофилизата на стенках и дне флакона. При обнаружении сухих остатков лиофилизата оставить флакон до полного их пропитывания;

, после того, как медработник убедится в отсутствии остатков сухого лиофилизата, содержимое флакона следует осторожно перемешать круговыми движениями в течение 30–60 с до образования однородной суспензии. Не переворачивать и не встряхивать флакон, это может привести к выпадению хлопьев и непригодности суспензии;

, быстро вставить иглу через резиную пробку во флакон. Затем срез иглы опустить вниз и, наклонив флакон под углом 45°, медленно набрать в шприц суспензию полностью. Не переворачивать флакон при наборе. Небольшое количество препарата может оставаться на стенках и дне флакона. Расход на остаток на стенках и дне флакона учитывается;

, сразу после набора суспензии заменить иглу с розовым павильоном на иглу с зеленым павильоном (0,8 × 40 мм), аккуратно перевернуть шприц и удалить из шприца воздух;

, суспензию Октреотида-депо вводить немедленно после приготовления;

, суспензия Октреотида-депо не должна смешиваться ни с каким другим ЛС в одном шприце;

, при помощи спиртового тампона продезинфицировать место инъекции. Ввести иглу глубоко в ягодичную мышцу, затем слегка оттянуть поршень шприца назад, чтобы убедиться в том, что нет повреждений сосуда. Ввести суспензию в/м медленно, с постоянным нажимом на поршень шприца;

, при попадании в кровеносный сосуд следует поменять место инъекции и иглу;

, при закупоривании иглы, заменить ее другой иглой такого же диаметра;

, при повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать.



Меры предосторожности при применении

При опухолях гипофиза, секретирующих гормон роста, необходимо тщательное наблюдение за больными, т.к. возможно увеличение размеров опухоли с развитием такого серьезного осложнения, как сужение полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения.

У 15–30% больных, получающих Октреотид п/к в течение длительного времени, возможно появление камней в желчном пузыре. Распространенность в общей популяции (возраст 40–60 лет) составляет 5–20%. Опыт длительного лечения Октреотидом пролонгированного действия больных акромегалией и опухолями ЖКТ и поджелудочной железы свидетельствует о том, что Октреотид пролонгированного действия, в сравнении с Октреотидом короткого действия, не приводит к повышению частоты образования камней желчного пузыря. Тем не менее, рекомендуется проведение УЗИ желчного пузыря перед началом лечения Октреотидом-депо и примерно каждые 6 мес в процессе лечения. Камни в желчном пузыре, если все-таки они обнаруживаются, как правило, бессимптомные. При наличии клинической симптоматики показано консервативное лечение (например применение препаратов желчных кислот) или оперативное вмешательство.

У больных сахарным диабетом типа 1 Октреотид-депо может влиять на обмен глюкозы и следовательно снижать потребность во вводимом инсулине. Для пациентов с сахарным диабетом типа 2 и пациентов без сопутствующего нарушения углеводного обмена п/к инъекции Октреотида могут приводить к постприандальной гипогликемии. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови и в случае не-

обходимости корректировать гипогликемическую терапию.

У больных с инсулиномами на фоне лечения Октреотидом может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии (это связано с более выраженным подавляющим влиянием на секрецию гормона роста и глюкагона, чем на секрецию инсулина, а также с меньшей длительностью ингибирующего воздействия на секрецию инсулина). Показано систематическое наблюдение за этими больными.

До назначения Октреотида больные должны пройти исходное УЗИ желчного пузыря.

Во время лечения Октреотидом-депо следует проводить повторное УЗИ желчного пузыря, предпочтительно с интервалами 6–12 мес.

Если камни желчного пузыря обнаружены еще до начала лечения, необходимо оценить потенциальные преимущества терапии Октреотидом-депо по сравнению с возможным риском, связанным с наличием желчных камней. В настоящее время не имеется каких-либо свидетельств того, что Октреотид-депо неблагоприятно влияет на течение или прогноз уже имеющейся желчно-каменной болезни.

Ведение больных, у которых камни желчного пузыря образуются в процессе лечения Октреотидом-депо
Бессимптомные камни желчного пузыря. Применение Октреотида-депо можно прекратить или продолжить — в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае не требуется никаких других мер, кроме продолжения проведения осмотров, сделав их, при необходимости, более частыми.

Камни желчного пузыря с клинической симптоматикой. Применение Октреотида-депо можно прекратить или продолжить — в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае больного следует лечить так же, как и в других случаях желчно-камен-

ной болезни с клиническими проявлениями. Медикаментозное лечение включает применение комбинаций препаратов желчных кислот (например, хенодезоксихолевая кислота в дозе 7,5 мг/кг/сут в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой в той же дозе) под ультразвуковым контролем — до полного исчезновения камней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Местные реакции:* при в/м введении препарата Октреотид-депо возможны боль, реже — припухлость и высыпания в месте инъекции (как правило, слабо выражены, непродолжительны).

Со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в животе, вздутие живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея, стеаторея. Хотя выделение жира с калом может возрастать, на сегодняшний день нет доказательств того, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию дефицита некоторых питательных компонентов вследствие нарушения всасывания (мальабсорбция). В редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастрии, напряжение брюшной стенки. Длительное использование Октреотида-депо может приводить к образованию камней в желчном пузыре.

Со стороны поджелудочной железы: сообщалось о редких случаях острого панкреатита, развившегося в первые часы или дни применения октреотида. При длительном применении отмечались случаи панкреатита, связанного с холелитиазом.

Со стороны печени: имеются отдельные сообщения о развитии нарушений функции печени (острый гепатит без холестаза с нормализацией показателей трансаминаз после отмены октреотида); медленное развитие гипербилрубинемии, сопровождаю-

щееся повышением показателей ЩФ, ГГТ, и в меньшей степени других трансаминаз.

Со стороны обмена веществ: поскольку Октреотид-депо оказывает подавляющее влияние на образование гормона роста, глюкагона и инсулина, он может влиять на обмен глюкозы. Возможно снижение толерантности к глюкозе после приема пищи. При длительном применении Октреотида п/к в некоторых случаях может развиваться стойкая гипергликемия. Наблюдались также состояния гипогликемии.

Прочие: в редких случаях сообщалось о временном выпадении волос после введения октреотида, возникновении брадикардии, тахикардии, одышки, кожной сыпи, анафилаксии. Имеются отдельные сообщения о развитии реакций гиперчувствительности.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Октреотид уменьшает всасывание из кишечника циклоспорина и замедляет всасывание циметидина.

При одновременном применении октреотида и бромокриптина биодоступность последнего повышается.

Имеются литературные данные о том, что аналоги соматостатина могут уменьшать метаболический клиренс веществ, метаболизирующихся ферментами цитохрома P450, что может быть вызвано супрессией гормона роста. Поскольку невозможно исключить подобные эффекты октреотида, препараты, метаболизирующиеся ферментами системы цитохрома P450 и с узким терапевтическим диапазоном (хинидин и терфенадин), следует назначать с осторожностью.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки Октреотида-депо не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата.* Флакон с препаратом, шприц и иглы уничтожаются отдельно.



Влияниена способность управлять автомобилем и другими механизмами. В настоящее время не имеется данных о влиянии Октреотида-депо на способность к управлению автомобилем и работу с механизмами, требующую повышенного внимания и скорости психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия. По 0,01 г, 0,02 г или 0,03 г октреотида во флаконах темного стекла вместимостью 10 мл. По 2 мл растворителя (раствор манни, та для инъекций 0,8%) в ампулах нейтрального стекла. 1 флакон с препаратом, 1 ампулу с растворителем (2 мл), 1 шприц однократного применения вместимостью 5 мл, 2 стерильные иглы, 2 спиртовых тампона упаковывают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ. Комплект рассчитан на одну инъекцию. 1 контурную ячейковую упаковку помещают в картонную пачку или в пачку из картона коробочного.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ОКТРЕТЕКС® (OCTRETEX)

Октреотид* 274

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
(Россия)

СОСТАВ

Раствор для инфузий и подкожного введения. 1 мл (1 амп.)

активное вещество:
октреотида ацетат (в пересчете на октреотид) 0,1 мг
вспомогательные вещества: мо-
лочная кислота — 3,4 мг; манни-
тол — 45 мг; натрия гидрокарбо-
нат — до pH 3,9–4,5; вода для инъ-
екций — до 1 мл



*р-р для инф. и п/к введ. 0,1 мг/мл,
амп. 1 мл, уп. контурн. яч. 5,
пач. картон. 1, 2*
Октретекс®

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Раствор: прозрачный, бесцветный, без запаха.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Октреотид — синтетический аналог соматостатина. Является производным естественного гормона соматостатина и обладает сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет секрецию гормона роста (ГР), как патологически повышенную, так и вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Препарат подавляет также секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина, как патологически повышенную, так и вызываемую приемом пищи; также подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином. Октреотид подавляет секрецию тиреотропина, вызываемую тиролиберинем.

В отличие от соматостатина, октреотид подавляет секрецию ГР в большей степени, чем секрецию инсулина, и его введение не сопровождается последующей гиперсекрецией гормонов (например ГР у больных акроме-

галией). У больных акромегалией октреотид снижает концентрацию ГР и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) в плазме крови. Снижение концентрации ГР на 50% и более отмечается у 90% больных, при этом значение концентрации ГР менее 5 нг/мл достигается примерно у половины больных. У большинства больных акромегалией октреотид снижает выраженность головной боли, припухлости мягких тканей, гипергидроза, боли в суставах и парестезии. У больных с большими аденомами гипофиза лечение октреотидом может привести к некоторому уменьшению размеров опухоли.

При секретирующих опухолях гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы в случаях недостаточной эффективности проведенной терапии (хирургическое вмешательство, эмболизация печеночной артерии, химиотерапия, в т.ч. стрептозотоцином и фторурацилом) назначение октреотида может приводить к улучшению течения заболевания. Так, при карциноидных опухолях применение октреотида может приводить к уменьшению выраженности ощущения приливов крови к лицу, диареи, что во многих случаях сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме и экскреции 5-гидроксиндолоуксусной кислоты почками. При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИП), применение октреотида приводит у большинства больных к уменьшению тяжелой секреторной диареи и соответственно, — улучшению качества жизни больного. Одно, временно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. У некоторых больных замедляется или останавливается прогрессирование опухоли, происходит уменьшение ее размеров, а также раз-

меров метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением концентрации ВИП в плазме или ее нормализацией. При глюкагономах применение октреотида приводит к уменьшению мигрирующей эритемы. Октреотид не оказывает сколько-нибудь существенное влияние на выраженность гипергликемии при сахарном диабете, при этом потребность в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах обычно остается неизменной. Препарат вызывает уменьшение диареи, что сопровождается повышением массы тела. Хотя снижение концентрации глюкагона в плазме крови под влиянием октреотида носит транзитный характер, клиническое улучшение остается стабильным в течение всего периода применения препарата.

У больных с гастриномами/синдромом Золлингера-Эллисона при применении октреотида в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами протонной помпы или блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов возможно снижение гиперсекреции соляной кислоты в желудке, концентрации гастрина в плазме крови, а также уменьшение выраженности диареи и приливов. У больных с инсулиномами октреотид уменьшает уровень иммунореактивного инсулина в крови (этот эффект может быть кратковременным — около 2 ч). У больных с операбельными опухолями октреотид может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде. У больных с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременно продолжительного снижения концентрации инсулина в крови.

У больных с редко встречающимися опухолями, гиперпродуцирующими релизинг-фактор ГР (соматостатин-либерином), октреотид уменьшает выраженность симптомов акромегалии.

Это связано с подавлением секреции рилизинг-фактора ГР и самого ГР. В дальнейшем может уменьшиться гипертрофия гипофиза. При рефрактерной диарее у больных СПИДом применение октреотида приводит к полной или частичной нормализации стула примерно у 1/3 пациентов, страдающих диареей, не контролируемой адекватной терапией противомикробными и/или противодиарейными средствами.

У больных, которым планируется проведение операции на поджелудочной железе, применение октреотида во время операции и после нее снижает частоту типичных послеоперационных осложнений (например панкреатические свищи, абсцессы, сепсис, послеоперационный острый панкреатит).

При кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени применение октреотида в комбинации со специфическим лечением (например склерозирующая терапия) приводит к более эффективной остановке кровотечения и раннего повторного кровотечения, уменьшению объема трансфузий и улучшению 5-дневной выживаемости. Считается, что механизм действия октреотида связан с уменьшением органного кровотока посредством подавления таких вазоактивных гормонов, как ВИП и глюкагон.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание* После п/к введения октреотид быстро и полностью всасывается. $T_{\max}$ октреотида в плазме крови — в пределах 30 мин.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет 65%. Связывание октреотида с форменными элементами крови крайне незначительно. V_d составляет 0,27 л/кг.

Выведение

$T_{1/2}$ после п/к введения октреотида составляет 100 мин. После в/в введения выведение октреотида осуществ-

ляется в 2 фазы, с $T_{1/2}$ 10 и 90 мин соответственно. Большая часть октреотида выводится через кишечник, около 32% — в неизмененном виде почками. Общий клиренс составляет 160 мл/мин. У пожилых пациентов снижается клиренс октреотида, а $T_{1/2}$ увеличивается. При тяжелой ХПН клиренс уменьшается в 2 раза.

ПОКАЗАНИЯ

- акромегалия (при отсутствии достаточного эффекта от хирургического лечения, лучевой терапии (в промежутках между курсами лучевой терапии до полного наступления ее эффекта), лечения агонистами дофаминовых рецепторов; у неоперабельных больных, а также у больных, отказавшихся от хирургического лечения);
- купирование симптомов секретирующих опухолей гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы (карциноидные опухоли с наличием карциноидного синдрома, ВИПомы, глюкагономы, гастриномы/синдром Золлингера-Эллисона), инсулиномы, соматотрибеинома);
- рефрактерная диарея у больных СПИДом;
- профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе;
- остановка кровотечения и профилактики рецидивов кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени (в комбинации с эндоскопической склерозирующей терапией).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: холелитиаз (желчно-каменная болезнь); сахарный диабет; беременность и период лактации (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Опыт применения октреотида у

беременных женщин ограничен. Октретекс® следует использовать при беременности только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, попадает ли препарат в грудное молоко, поэтому при применении препарата в период лактации следует отказаться от грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к, в/в капельно.

Акромегалия: п/к, в начальной дозе 0,05–0,1 мг с интервалами 8 или 12 ч. В дальнейшем подбор дозы основан на ежемесячных определениях концентрации ГР в крови (целевая концентрация ГР <2,5 нг/мл; ИФР-1 в пределах нормальных значений), анализе клинических симптомов и переносимости препарата. У большинства больных оптимальная суточная доза составляет 0,2–0,3 мг. Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 1,5 мг/сут. У пациентов, получающих октреотид в стабильной дозе, определение концентрации ГР следует проводить каждые 6 мес. Если после 3 мес лечения октреотидом не отмечается достаточное снижение концентрации ГР и улучшение клинической картины заболевания, терапию следует прекратить.

Опухоли гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы: п/к, в начальной дозе 0,05 мг 1–2 раза/сут. В дальнейшем, в зависимости от достигнутого клинического эффекта, влияния на концентрацию гормонов, продуцируемых опухолью (в случае карциноидных опухолей — влияние на выделение 5-гидроксиндолоуксусной кислоты почками) и переносимости, дозу препарата можно постепенно увеличить до 0,1–0,2 мг 3 раза/сут. В исключительных случаях могут потребоваться более высокие дозы. Поддерживающие дозы препарата следует подбирать индивидуально. При карциноидных опухолях в

случае, если терапия октреотидом в максимально переносимой дозе в течение 1 нед не была эффективной, лечение продолжать не следует.

Рефрактерная диарея у больных СПИДом: п/к, в начальной дозе 0,1 мг 3 раза/сут. Если после 1 нед лечения диарея не стихает, дозу увеличивают индивидуально (при условии нормальной переносимости), до 0,25 мг 3 раза/сут. Если в течение недели лечения октреотидом (в дозе 0,25 мг 3 раза в день) улучшения не наступает, терапию следует прекратить.

Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе: п/к, первую дозу 0,1 мг за 1 ч до лапаротомии, после операции — 0,1 мг 3 раза/сут на протяжении 7 последующих дней.

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка: в/в капельно, со скоростью 0,025 мг/ч в течение 5 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. В настоящее время нет данных, которые бы свидетельствовали о том, что у лиц пожилого возраста снижена переносимость октреотида и для них требуется изменение режима дозирования.

Нарушения функции печени. Рекомендуется коррекция поддерживаемой дозы у больных с нарушением функции печени.

Нарушения функции почек. У больных с нарушением функции почек коррекция режима дозирования октреотида не требуется.

Дети. Опыт применения октреотида у детей ограничен.

Правила использования препарата

П/к введение. Больные, которые самостоятельно проводят п/к введение октреотида, должны получить подробные инструкции от врача или медсестры: перед введением подогреть раствор до комнатной температуры — это способствует уменьшению неприятных ощущений в месте введения; не следует вводить препа-

рат в одно и то же место с короткими промежутками времени; ампулы сле, дует открывать непосредственно пе, ред введением препарата; неисполь, зованное количество раствора следу, ет выбрасывать.

В/в капельное введение. При необходи, мости в/в капельного введения октре, отида содержимое одной ампулы, со, держащей 0,1 мг активного вещества, должно быть разведено в 60 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Октреотид при температуре ниже 25 °С в течение 24 ч сохраняет физическую и химиче, скую стабильность в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида или 5% рас, творе декстрозы в воде. Тем не менее, поскольку октреотид может влиять на обмен глюкозы, предпочтительно использовать 0,9% раствор натрия хлорида. Перед в/в введением ампулу следует внимательно осмотреть на предмет изменения цвета раствора и наличия посторонних частиц.

Во избежание микробного загрязнения разведенные растворы должны использоваться сразу после приготовления. Если раствор не будет использован сразу, его следует хранить при температуре 2–8 °С. Перед введением следует подогреть раствор до комнат, ной температуры. Общее время между разведением, хранением в холодильнике и окончанием введения раствора не должно превышать 24 ч.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов, отмеченных при приеме октреотида, приведена в соот, ветствии с классификацией ВОЗ: очень часто — 1/10 назначений ($\geq 10\%$); часто — 1/100 назначений ($\geq 1\%$ и $< 10\%$); нечасто — 1/1000 на, значений ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$); редко — 1/10000 назначений ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$); очень редко — 1/10000 назначений ($< 0,01\%$), включая отдельные сообще, ния.

Со стороны ЖКТ: очень часто — диарея, боль в животе, тошнота, запоры, вздутие живота, холелитиаз; часто —

диспепсия, рвота, чувство тяжести в животе, мягкая консистенция стула, изменение цвета стула, анорексия, хо, леистит, нарушение коллоидной ста, бильности желчи (образование мик, рокристаллов холестерина), гиперби, лирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, стеаторея (без явлений мальабсорбции). Хотя выделение жира с калом может возра, стать, на сегодняшний день нет дока, зательства того, что длительное лече, ние октреотидом может приводить к развитию дефицита питания вследст, вие нарушений всасывания (мальаб, сорбции); редко — симптомы, напоми, нающие острую кишечную непрохо, димость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастральной области, напряжение брюшной стенки, снижение толерантности к глюкозе (обусловлено подавлением секреции инсулина), стойкая гипергликемия, гипогликемия, острый панкреатит (в первые часы или дни лечения препаратом).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: в отдельных случаях — острый гепатит без холестаза, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз (после отмены октреотида активность печеночных трансаминаз в сыворотке крови нормализуется), ЩФ, ГГТ. При длительном применении возможно образование камней в желчном пузыре, развитие реактивного панкреатита. Частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ можно уменьшить, увеличив промежутки времени между приемами пищи и введением октреотида (см. «Особые указания»).

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль; часто — головокружение.

Со стороны эндокринной системы: очень часто — гипергликемия; часто — гипотиреоз/нарушения функции щитовидной железы (снижение концентрации ТТГ, общего и свобод,

ного T_4); гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе.

Со стороны ССС: в отдельных случаях — брадикардия.

Местные реакции: очень часто — боль, ощущение зуда или жжения, краснота и припухлость в месте п/к введения (обычно проходят в течение 15 мин). Выраженность местных реакций можно уменьшить, если использовать раствор комнатной температуры или вводить меньший объем, более концентрированного раствора.

Прочие: редко — кожные аллергические реакции; в отдельных случаях — анафилактические реакции, транзиторная алопеция.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Фармакокинетическое*

Уменьшает всасывание циклоспорина, замедляет всасывание циметидина.

Необходима коррекция режима дозирования одновременно применяемых диуретиков, β -адреноблокаторов, БКК, пероральных гипогликемических препаратов, глюкагона.

Сочетанное применение октреотида и бромокriptина увеличивает биодоступность бромокriptина.

Уменьшает метаболизм веществ, метаболизирующихся с участием ферментов системы цитохрома P450 (может быть обусловлено подавлением ГР). Поскольку нельзя исключить подобные эффекты октреотида, следует соблюдать осторожность при назначении препаратов, метаболизирующихся системой цитохрома P450 и имеющих узкий диапазон терапевтических концентраций (например хинидин, терфенадин).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* кратковременное уменьшение ЧСС, приливы крови к лицу, спастические боли в животе, диарея, тошнота, ощущение пустоты в желудке.

Лечение: симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При опухолях гипофиза необходимо тщательное наблюдение за больными, получаю-

щими октреотид, т.к. возможно увеличение размеров опухолей с развитием сужения полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения. При лечении гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей в редких случаях может наступить внезапный рецидив симптомов.

Частоту возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ можно уменьшить, увеличивая промежутки времени между приемами пищи или перед сном.

У больных с инсулиномами на фоне лечения может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии. Колебания концентрации глюкозы в крови можно уменьшить более частым введением меньших доз. В период лечения необходим систематический контроль концентрации глюкозы в крови, особенно у пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода при циррозе печени.

У больных сахарным диабетом 1-го типа октреотид может снижать потребность в инсулине. У больных без сахарного диабета и с сахарным диабетом 2-го типа при частично сохраненной секреции инсулина введение октреотида может приводить к постпрандиальной гипергликемии. Поэтому, поскольку после кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка повышен риск развития сахарного диабета 1-го типа, а у пациентов с сахарным диабетом также возможны изменения потребности в инсулине, в этих случаях необходим систематический контроль концентрации глюкозы в крови.

Применение во время беременности и в период лактации только по абсолютным показаниям (см. «Противопоказания», «С осторожностью», «Применение при беременности и кормлении грудью»).

Рекомендации по ведению больных во время лечения препаратом Октретекс®

текс® в отношении образования камней желчного пузыря

1. До назначения октреотида больные должны пройти предварительное УЗИ желчного пузыря.

2. Во время лечения препаратом Окт, ретекс® следует проводить повторные УЗИ желчного пузыря, предпочтительно с интервалами 6–12 мес.

3. Если камни желчного пузыря обнаружены еще до начала лечения, необходимо оценить потенциальные преимущества терапии октреотидом по сравнению с возможным риском, связанным с их наличием. Данных о каком-либо отрицательном влиянии октреотида на течение или прогноз уже имеющейся желчно-каменной болезни нет.

Ведение больных, у которых камни желчного пузыря образуются в процессе лечения препаратом Октретекс®

1. *Бессимптомные камни желчного пузыря.* Применение октреотида можно прекратить или продолжить в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае необязательно предпринимать что-либо, кроме продолжения наблюдения, при необходимости сделав его более частым.

2. *Камни желчного пузыря с клинической симптоматикой.* Применение октреотида можно прекратить или продолжить в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае больного следует лечить так же, как и в других случаях желчно-каменной болезни с клиническими проявлениями. Медикаментозное лечение включает применение комбинаций препаратов желчных кислот (например хенодесоксихолевая кислота в дозе 7,5 мг/кг/сут в сочетании с урсодезокси-холевой кислотой в той же дозе) под ультразвуковым контролем — до полного исчезновения камней.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Некоторые побочные эффекты октреотида могут

отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и работу с другими механизмами, требующую повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. В этой связи рекомендуется при появлении таких симптомов соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами, требующей повышенной концентрации внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для инфузий и подкожного введения, 0,1 мг/мл. В ампулах светозащитного стекла с цветным кольцом разлома или с цветной точкой и насечкой, 1 мл. На ампулы дополнительно нанесены одно, два или три цветных кольца и/или двухмерный штрихкод, и/или буквенно-цифровая кодировка или без дополнительных цветных колец, двухмерного штрихкода, буквенно-цифровой кодировки. 5 амп. в контурной ячейковой упаковке. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ОМЕЗ® (OMEZ)

Омепразол*..... 294

Dr. Reddy's Laboratories Ltd. (Индия)

СОСТАВ

Капсулы..... 1 капс.

активное вещество:

омепразол..... 20 мг

вспомогательные вещества: маннитол — 143,567 мг; лактоза — 10,14 мг; натрия лаурил сульфат — 0,545 мг; натрия гидрофосфат — 0,923 мг; сахароза — 8,951 мг; сахароза (25/30) — 25,524 мг; гипромеллоза 6 cps — 0,139 мг

оболочка: гипромеллоза 6 cps — 10,49 мг
оболочка кишечнорастворимая: метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:1) (метакриловой кислоты сополи,



мер (типС) — 37,8 мг; натрия гидроксид — 0,504 мг; макрогол 6000 — 4,536 мг; тальк — 4,41 мг; титана диоксид — 3,15 мг

капсула желатиновая твердая №2: пропилапарагидроксibenzoат; метилпарагидроксibenzoат; натрия лаурилсульфат; вода; краситель азорубин (E122) — крышечка капсулы; желатин

Капсулы кишечнораствор./
римые **1 капс.**
активное вещество:

омепразол 10 мг
40 мг

вспомогательные вещества: ман, нитол — 59/236 мг; кроспови, дон — 4,5/18 мг; полоксамер (407) — 1,25/5 мг; гипромеллоза (1828) — 2/8 мг; меглумин — 0,75/3 мг

оболочка: повидон K30 — 6,7/26,8 мг

оболочка кишечнорастворимая: метакриловой кислоты и этилак, рилата сополимер (1:1) (метак, риловой кислоты сополимер (типС) — 18/72 мг; триэтилцит,

рат — 1,8/7,2 мг; магния стеарат — 1/4 мг

капсула желатиновая твердая №3: корпус — краситель железа оксид желтый (E172), титана ди, оксид (E171), натрия лаурилсуль, фат, вода, желатин; крышечка — краситель бриллиантовый голу, бой (E133), краситель «Солнеч, ный закат» желтый (E110), краси, тель «Красный очаровательный» (E129), краситель флоксин В (кра, ситель красный D&C RED#28), титана диоксид (E171), натрия ла, урилсульфат, вода, желатин

капсула желатиновая твердая №0: корпус — краситель брилли, антовый голубой (E133), краси, тель «Солнечный закат» желтый (E110), краситель «Красный оча, ровательный» (E129), краситель флоксин В (краситель красный D&C RED#28), титана диоксид (E171), натрия лаурилсульфат, вода, желатин; крышечка — краси, тель железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), натрия ла, урилсульфат, вода, желатин

надпись черного цвета на капсу, лах: чернила S-1-8114 — шеллак (20% этерифицированный) в эта, нол, краситель железа оксид черный (E172), н-бутанол, про, пиленгликоль (E1520), краси, тель индигокармин (E132), кра, ситель «Красный очарователь, ный» (E129), краситель хиноли, новый желтый (E104), краситель бриллиантовый голубой (E133); чернила S-1-8115 — шеллак (20% этерифицированный) в этаноле, краситель железа оксид черный (E172), этанол, метанол, краси, тель индигокармин (E132), кра, ситель «Красный очарователь, ный» (E129), краситель хиноли, новый желтый (E104), краситель бриллиантовый голубой (E133)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Капсулы, 20 мг: твердые, желатиновые, прозрачные, размером №2, с бесцветным корпусом, розовой крышечкой и маркировкой черного цвета «OMEZ» на обеих частях капсулы. Содержимое капсулы — гранулы белого или почти белого цвета.

Капсулы, 10 мг: твердые, желатиновые, непрозрачные, размером №3, с желтым корпусом, светло-фиолетовой крышечкой и маркировкой черного цвета «OMEZ 10» на крышечке и корпусе капсулы. Содержимое капсулы — гранулы от почти белого до светло-желтого цвета.

Капсулы, 40 мг: твердые, желатиновые, непрозрачные, размером №0, с светло-фиолетовым корпусом, желтой крышечкой и маркировкой черного цвета «OMEZ 40» на крышечке и корпусе капсулы. Содержимое капсулы — гранулы от почти белого до светло-желтого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Специфический ингибитор протонного насоса: тормозит активность H^+/K^+ -АТФазы в париетальных клетках желудка, блокируя заключительную стадию секреции соляной кислоты, тем самым снижая ее продукцию.

Омепразол является пролекарством и активируется в кислой среде секреторных каналов париетальных клеток желудка.

Воздействие является дозозависимым и обеспечивает эффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции кислоты, независимо от природы стимулирующего фактора.

Антисекреторный эффект после приема 20 мг наступает в течение 1-го часа, максимум — через 2 ч. Ингибирование 50% максимальной секреции продолжается 24 ч. Однократный прием в сутки обеспечивает быстрое и эффективное угнетение дневной и ночной желудочной секреции, достигающее своего максимума через 4 дня ле-

чения и исчезающее к исходу 3–4-го дня после окончания приема.

У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки прием 20 мг омепразола поддерживает внутрижелудочный pH выше 3 в течение 17 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция — высокая, T_{max} — 0,5–3,5 ч, биодоступность — 30–40% (при печеночной недостаточности возрастает практически до 100%). Обладая высокой липофильностью, легко проникает в париетальные клетки желудка, связываясь с белками плазмы — 90–95% (альбумин и кислый альфа-глокопротеин).

$T_{1/2}$ составляет около 0,5–1 ч (при печеночной недостаточности — 3 ч); общий клиренс плазмы — от 0,3 до 0,6 л/мин. Изменение величины $T_{1/2}$ в ходе лечения не происходит.

Практически полностью метаболизируется в печени с участием ферментной системы цитохрома P450, с образованием шести фармакологически неактивных метаболитов (в т.ч. гидроксидомепразола, сульфидных и сульфоновых производных). Значительная часть метаболизма омепразола зависит от полиморфно экспрессируемой специфической изоформы CYP2C19 (S-мефенитоин гидроксид), отвечающей за образование гидроксидомепразола, главного плазменного метаболита. Является ингибитором изофермента CYP2C19.

Выводится почками (70–80%) и с желчью (20–30%). При хронической почечной недостаточности выведение снижается пропорционально снижению клиренса креатинина. У пожилых пациентов выведение уменьшается, биодоступность возрастает.

ПОКАЗАНИЯ

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в т.ч. профилактика рецидивов);
- рефлюкс-эзофагит;
- гиперсекреторные состояния (синдром Золлингера-Эллисона, стрессовые язвы ЖКТ, полиэндокрин,

ный аденоматоз, системный мастоцитоз);

- НПВС-гастропатия;
- эрадикация *Helicobacter pylori* у инфицированных больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (в составе комбинированной терапии);
- профилактика аспирации кислого содержимого желудка в дыхательные пути во время общей анестезии (синдром Мендельсона).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст.

С осторожностью: почечная и/или печеночная недостаточность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Запивая небольшим количеством воды (содержимое капсулы нельзя разжевывать), за 30 мин до еды. Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагит и НПВС-гастропатия — 20 мг 2 раза в сутки. Курс лечения при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки — 2–3 нед, при необходимости — 4–5 нед; при язвенной болезни желудка и рефлюкс-эзофагите — 4–8 нед.

Синдром Золлингера-Эллисона — доза подбирается индивидуально в зависимости от исходного уровня желудочной секреции, обычно начиная с 60 мг/сут; при необходимости дозу увеличивают до 80–120 мг/сут (в этом случае ее назначают в 2–3 приема).

Профилактика синдрома Мендельсона — 40 мг за 1 ч до операции.

Профилактика рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — 10–20 мг 1 раз в сутки. Противорецидивное лечение рефлюкс-эзофагита — 20 мг/сут в течение длительного периода.

Эрадикация *Helicobacter pylori* — Омез® 20 мг 2 раза в сутки в течение 7–14 дней (в зависимости от приме-

няемой схемы лечения) в сочетании с антибактериальными средствами.

У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты классифицируются в зависимости от частоты встречаемости случая: часто — 1–10%; иногда — 0,1–1%; редко — 0,01–0,1%; очень редко — менее 0,01%, включая отдельные сообщения.

Со стороны органов кроветворения: очень редко — лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны системы пищеварения: иногда — диарея, запоры, боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм; редко — повышение активности печеночных ферментов, нарушения вкуса; очень редко — сухость во рту, стоматит, у больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени — гепатит (в т.ч. с желтухой), нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: у больных с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями — головокружение, головная боль, возбуждение, депрессия; у больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени — энцефалопатия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко — артралгия, миалгия.

Со стороны кожных покровов: редко — кожная сыпь и/или зуд; в отдельных случаях — фотосенсибилизация, мультиформная экссудативная эритема, алоpecia.

Аллергические реакции: часто — крапивница; очень редко — ангионевротический отек, лихорадка, бронхоспазм, интерстициальный нефрит и анафилактический шок.

Прочие: редко — гинекомастия, недомогание, нарушения зрения, периферические отеки, усиление потоотделения, образование желудочных glandулярных кист во время длите-

льного лечения (следствие ингибирования секреции соляной кислоты, но, сит доброкачественный, обратимый характер).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Может снижать абсорбцию эфиров ампициллина, солей железа, итраконазола и кетоконазола (омепразол повышает pH желудка).

Являясь ингибитором цитохрома P450, может повышать концентрацию и снижать выведение диазепамов, антикоагулянтов непрямого действия (варфарин), фенитоина (ЛС, которые метаболизируются в печени посредством изофермента CYP2C19), что в некоторых случаях может потребовать уменьшения доз этих ЛС.

Длительное применение омепразола в дозе 20 мг 1 раз в сутки в комбинации с кофеином, теофиллином, пироксикамом, диклофенаком, напроксеном, метопрололом, пропранололом, этанолом, циклоспорином, лидокаином, хинидином и эстрадиолом не приводило к изменению их концентрации в плазме.

Концентрации омепразола и кларитромидина в плазме крови возрастают во время совместного перорального приема этих препаратов, в то время как доказательств взаимодействия омепразола с метронидазолом и амоксициллином не выявлено.

Не отмечено взаимодействие с одно-, временно принимаемыми антацидами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* спутанность сознания, нечеткость зрения, сонливость, сухость во рту, головная боль, тошнота, тахикардия, аритмия.

Лечение: симптоматическое. Гемодиализ недостаточно эффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом терапии необходимо исключить наличие злокачественного процесса (особенно при язве желудка), т.к. лечение, маскируя симптоматику, может отсрочить постановку правильного диагноза.

Прием одновременно с пищей не влияет на эффективность препарата. В особых случаях, при возникновении трудностей с проглатыванием целой капсулы, содержимое капсулы, после ее осторожного вскрытия, может быть добавлено в яблочное пюре. Содержимое одной капсулы тщательно, но и осторожно смешивается с 1 ст.ложкой мягкого яблочного пюре. Приготовленная смесь не подлежит хранению и ее необходимо проглотить сразу после приготовления, запив стаканом воды. Содержимое капсулы нельзя жевать и разрушать любым другим способом.

Влияние способности управлять транспортными средствами или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Воздействие омепразола на управление автомобилем и использование другого оборудования маловероятно.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 20 мг. В алюминиевом стрипе по 10 шт. 3 стрипа в пачке картонной.

Капсулы кишечнорастворимые, 10 мг. В блистере из (ПВХ/алюминий/полиамид) фольги/алюминиевой фольги по 10 шт. 1 или 3 блистера в пачке картонной.

Капсулы кишечнорастворимые, 40 мг. В блистере из (ПВХ/алюминий/полиамид) фольги/алюминиевой фольги по 7 шт. 4 блистера в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Омепразол* (Omeprazole*)

 *Синонимы*

Омез®: капс. раствор./ки, печн. (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.) 290
Ортанол®: капс. (Сандоз ЗАО) 295

ОРТАНОЛ® (ORTANOL®)**Омепразол*.....294***Сандоз ЗАО (Россия)***СОСТАВ****Капсулы.....1 капс.***активное вещество:*омепразол..... 20 мг
40 мг

вспомогательные вещества: гип-
ролоза низкозамещенная; МКЦ;
лактоза безводная; натрия крос,
кармеллоза; повидон; полисорбат
80; гипромеллозы фталат; дибу,
тилсебакат; тальк

оболочка капсулы: гипромеллоза;
каррагинан; калия хлорид; тита,
на диоксид; железа (III) оксид
желтый (для дозировки 40 мг);
железа (III) оксид красный (для
дозировки 40 мг); вода; чернила
для нанесения надписи — железа
(III) оксид черный (E172); шел,
лак; этанол безводный; изопропа,
нол безводный; пропиленгли,
коль; бутанол; аммония гидро,
ксид; калия гидроксид; вода очи,
щенная

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Капсулы 20 мг: твердые капсулы №2, корпус и крышка белого цвета, на обеих частях капсулы над, пись «ОМЕ 20» черного цвета.

Капсулы 40 мг: твердые капсулы №1, крышка белого цвета, корпус светло, го розовато-коричневого цвета, на обеих частях капсулы надпись «ОМЕ 40» черного цвета.

Для обеих дозировок: содержимое капсулы представляет собой гранулы светло-желтого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ингиби, тор протонного насоса, снижает кисло, топродукцию — тормозит активность Н⁺/К⁺-АТФ-азы в париетальных клет, ках желудка и блокирует тем самым за, ключительную стадию секреции соля, ной кислоты. Препарат является про, лекарством и активируется в кислой среде секреторных канальцев париеталь, ных клеток. Снижает базальную и стимулированную секрецию независи, мо от природы раздражителя.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция высокая, максимальные уровни омеп, разола в плазме создаются спустя 0,5–3,5 ч после приема внутрь. Абсо, лютная биодоступность составляет около 30–40%. T_{1/2} составляет 0,5–1 ч. У пациентов с хроническими заболевани, ями печени биодоступность значитель, но возрастает, а T_{1/2} препарата из плаз, мы крови возрастает до 3 ч. Связь с бел, ками плазмы крови достигает 95%.

Антисекреторный эффект омепразо, ла наступает в течение первого часа, достигая максимума через 2 ч после перорального приема. Ингибиро, вание 50% максимальной секреции про, должается 24 ч. Однократный прием в сутки обеспечивает быстрое и эф, фективное угнетение дневной и ноч, ной желудочной секреции, достигаю, щее своего максимума через 4 дня ле, чения и исчезающее к исходу 3–4 го дня после окончания приема.

Омепразол метаболизируется в пече, ни с образованием 6 фармакологиче,

ски неактивных метаболитов. Выводится в виде метаболитов почками (70–77%) и с желчью (18–23%).

У пациентов с хроническими заболеваниями почек экскреция замедляется пропорционально снижению СГ креатинина.

ПОКАЗАНИЯ

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в т.ч. профилактика рецидивов);
- эрадикация *Helicobacter pylori* у инфицированных больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (в составе комбинированной терапии);
- рефлюкс-эзофагит;
- гиперсекреторные состояния (синдром Золлингера-Эллисона, полиэндокринный аденоматоз, системный мастоцитоз, стрессовые язвы ЖКТ);
- профилактика и лечение повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленных приемом НПВС (диспепсия, эрозия слизистой оболочки, пептическая язва).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к омепразолу или другим компонентам препарата;
- детский возраст;
- период лактации.

С осторожностью: печеночная и/или почечная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение омепразола во время беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При приеме препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Капсулы Ортанол® принимают перед едой (обычно утром перед завтраком). Капсулу следует про-

глатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Если пациент не может проглотить капсулу Ортанол® целиком, можно растворить ее содержимое в небольшом количестве воды или фруктового сока (например, яблочного или апельсинового).

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: по 20 мг 1 раз в сутки в течение 2 нед; в случае, если после первого курса приема препарата не наступает полное рубцевание, назначают повторный 2-недельный курс терапии. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, резистентной к терапии, назначают Ортанол® капсулы 40 мг 1 раз в сутки, курс лечения может быть продлен до 4 нед.

Язвенная болезнь желудка: по 20 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед; в случае, если после первого курса приема препарата не наступает полное рубцевание, назначают повторный 4-недельный курс терапии. При язвенной болезни желудка, резистентной к терапии, назначают Ортанол® капсулы 40 мг 1 раз в сутки, курс лечения может быть продлен до 8 нед.

Эрадикация Helicobacter pylori в составе комбинированной терапии: Ортанол® капсулы по 20 мг 2 раза в сутки перед едой в течение 2 нед в сочетании с антибактериальными препаратами.

Рефлюкс-эзофагит: 20 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед; в случае, если после первого курса приема препарата не наступает полное излечение, назначают повторный четырехнедельный курс терапии. При тяжелых формах эзофагеального рефлюкса курс лечения может быть продлен до 8 нед.

Гиперсекреторные состояния: доза Ортанол® и продолжительность курса лечения для пациентов с синдромом Золлингера-Эллисона подбирается индивидуально. Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 60 мг 1 раз в сутки, максимальная — 120 мг/сут. При назначении

дозы, превышающей 80 мг/сут, ее делят на несколько приемов.

Профилактика и лечение повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленных приемом НПВС: профилактики — по 1 капс. Ортанол® 20 мг ежедневно перед завтраком в течение всего курса лечения НПВС. Лечение — по 20 мг/сут в течение 4–8 нед.

Суточная доза для пациентов старшей возрастной группы и для пациентов с тяжелыми заболеваниями печени не должна превышать 20 мг.

Для пациентов с нарушениями функции почек коррекция доз не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные эффекты, наблюдаемые при применении препарата Ортанол®, обычно слабо выражены и носят преходящий характер.

Аллергические реакции: редко — крапивница, кожный зуд; очень редко — эозинофилия, лихорадка, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилактикоидные реакции, интерстициальный нефрит.

Со стороны ЖКТ: редко — тошнота, рвота, боль в животе, диарея или запор, метеоризм; очень редко — сухость во рту, стоматит, повышение активности трансаминаз и ЩФ; у больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени — гепатит, нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: у больных с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями — головная боль; редко — головокружение, парестезии, нарушение вкусовых ощущений, сонливость, бессонница; очень редко — возбуждение, депрессия, обратимая спутанность сознания; на фоне тяжелого заболевания печени — энцефалопатия.

Со стороны кожных покровов: фото-сенсibilизация, мультиформная экссудативная эритема, алопеция.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, артралгия, в отдельных случаях — мышечная слабость.

Со стороны органов кроветворения: в отдельных случаях — лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения.

Прочие: усиление потоотделения, периферические отеки, нарушение зрения, гинекомастия; редко — образование желудочных glandулярных кист во время длительного лечения (следствие ингибирования секреции HCl, носит доброкачественный, обратимый характер).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении с омепразолом возможно увеличение $T_{1/2}$ и повышение концентрации варфарина, диазепама, фенитоина, а также других препаратов, метаболизирующихся в печени посредством цитохрома CYP2C19 (может потребоваться снижение доз этих препаратов).

Может наблюдаться нарушение абсорбции препаратов, биодоступность которых в большой степени определяется кислотностью желудочного сока (например кетоконазол, итраконазол, эфир ампициллина, соли железа и цианокобаламин).

Биодоступность дигоксина при однократном применении с омепразолом повышается на 10%.

Усиливает ингибирующее действие на систему кроветворения других ЛС.

Не установлено клинически значимого взаимодействия с антацидными препаратами, теофиллином, кофеином, хинидином, лидокаином, пропранололом, метопрололом, этанолом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Симптомы: сухость во рту, тошнота, рвота, усиление потоотделения, головная боль, сонливость, спутанность сознания, нарушение зрения, тахикардия.

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота нет. Гемодиализ неэффективен для удаления омепра-

зола из организма в связи с высокой степенью связывания с белками.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом терапии омепразолом необходимо исключить наличие злокачественного процесса, т.к. лечение, маскируя симптоматику, может отсрочить постановку правильного диагноза.

Данных о клинически значимом влиянии омепразола на способность управлять автомобилем и механизмами нет.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 20 мг, 40 мг. По 7 капсул в блистере; по 1, 2 или 4 блистера в картонной упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Панкреатин (Pancreatin)

Синонимы

Эрмитель: капсул. раствор./кишечн. (STADA CIS) 424

Парацетамол* + Трамадол* (Paracetamol* + Tramadol*)

Синонимы

Залдиар: табл. п.о. (STADA CIS) 162

Пентетреотид (Pentetreotide)

Синонимы

Октреотид, 111 In: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (Фарм-Синтез ЗАО) 274

ПОЛИОКСИДОНИЙ® (POLYOXIDONIUM)

Азоксимера бромид* 45

ООО «НПО Петровакс Фарм» (Россия)

СОСТАВ

*Таблетки 1 табл.
активное вещество:
азоксимера бромид 12 мг



сух. в. / рект. 6 мг,
уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2
Полиоксидоний®

вспомогательные вещества: маннитол, повидон, бетакаротен — до получения смеси 18 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 185 мг; крахмал картофельный — 45 мг; кислоты стеариновая — 2 мг

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения 1 ампул. или фл.

активное вещество:
азоксимера бромид 3 мг
6 мг

вспомогательные вещества: маннитол, повидон, бетакаротен — до 4,5 (для дозы 3 мг) или 9 (для дозы 6 мг) мг

*Суппозитории для вагинального или ректального применения 1 супп.

активное вещество:
азоксимера бромид 6 мг
азоксимера бромид 12 мг

вспомогательные вещества: маннитол, повидон, бетакаротен — до 9 (для дозы 6 мг) или 18 (для дозы 12 мг) мг

основа: масло какао бобов — до получения суппозитория массой 1,3 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки: от белого цвета с желтоватым оттенком до желтого цвета с оранжевым оттенком, плоскоцилиндрические, с фаской, с риской — с одной стороны и надписью «ПО» — с другой. Допускается наличие едва заметных вкраплений более интенсивной окраски.

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения: пористая масса от белого цвета с желтоватым оттенком до желтого цвета. Препарат гигроскопичен и светочувствителен.

Суппозитории: торпедообразной формы, светло-желтого цвета со слабым специфическим запахом масла какао.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Полиоксидоний® обладает иммуномодулирующим действием, увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия Полиоксидония® является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, также стимуляция антителообразования.

Таблетки (дополнительно): Полиоксидоний® активирует фагоциты периферической крови и тканевые макрофаги, что способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма при наличии очага инфекции. Кроме того, Полиоксидоний® активирует лимфоидные клетки, находящиеся в регионарных лимфатических узлах, а именно В-клетки, продуцирующие секреторный IgA.

При сублингвальном применении активирует лимфоидные клетки, находящиеся в носовой полости, евстахиевых трубах, ротоглотке, бронхах. Кроме того, активирует бактерицидные свойства слюны.



супп. ваг./рект. 12 мг,
уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2
Полиоксидоний®

При пероральном применении активирует также лимфоидные клетки, находящиеся в лимфатических узлах кишечника. Следствием этого является повышение устойчивости дыхательного тракта, ЖКТ и ЛОР-органов к инфекционным агентам.

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения и суппозитории (дополнительно): восстанавливает иммунные реакции при вторичных иммунодефицитах в состояниях, вызванных различными инфекциями, травмами, ожогами, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, осложнениями после хирургических операций, применения химиотерапевтических средств, цитостатиков, стероидных гормонов.

Наряду с иммуномодулирующим действием обладает выраженной дезинтоксикационной и антиоксидантной активностью, обладает способностью выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибирует перекисное окисление липидов. Указанные свойства определяются структурой и высокомолекулярной природой Полиоксидония®.



табл. 12 мг, уп. контурн. яч. 10,
пач. картон. 1
Полиоксидоний®

Повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов и химических веществ, снижает их токсичность.

Включение Полиоксидония в комплексную терапию онкологических больных уменьшает интоксикацию на фоне химио- и лучевой терапии, в большинстве случаев позволяет проводить лечение без изменений схемы стандартной терапии в связи с развитием инфекционных осложнений и побочных эффектов (миелосупрессия, рвота, диарея, цистит, колит и другие).

Применение Полиоксидония® на фоне вторичных иммунодефицитных состояний позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить использование антибиотиков, бронхолитиков, ГКС, удлинить срок ремиссии.

Препарат хорошо переносится, не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Таблетки:* после приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ, биодоступность составляет примерно 50%. C_{max} в плазме крови достигается через 3 ч после приема внутрь. Фармакокинетика таблеток является линейной (концентрация в плазме крови пропорциональна принятой дозе). Полиоксидоний® является гидрофильным соединением. Кажущийся объем распределения составляет примерно 0,5 л/кг, что говорит о том, что препарат распределяется в основном в межклеточной жидкости. Период полужизни 35 мин, $T_{1/2} = 18$ ч.

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения: имеет высокую биодоступность (89%); время достижения C_{max} в крови после в/м введения — 40 мин; быстро распределяется по всем органам и тканям. Период полураспределения в организме при в/в введении — 25 мин, $T_{1/2}$ (медленная фаза) — 25,4 ч, при в/м введении — 36,2 ч.

Суппозитории: при ректальном введении обладает высокой биодоступностью (не менее 70%), достигая C_{max} в крови через 1 ч после введения. Период полураспределения — около 0,5 ч, период полужизни — 36,2 ч.

В организме гидролизруется до олигомеров, которые выводятся преимущественно почками. Кумулятивный эффект отсутствует.

ПОКАЗАНИЯ. *Таблетки:* у взрослых и подростков старше 12 лет для лечения и профилактики инфекционных, но-воспалительных заболеваний (вирусной, бактериальной и грибковой этиологии), не поддающихся стандартной терапии как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии.

В комплексной терапии:

- острых и хронических рецидивов, сопровождающихся инфекционно-воспалительных заболеваний ротоглотки, околоносовых пазух, верхних дыхательных путей.

тельных путей, внутреннего и среднего уха;

- аллергических заболеваний, осложненных рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией (в т.ч. поллиноза, бронхит, астмы);
- для реабилитации часто и длительно (более 4–5 раз в год) болеющих лиц.

В виде монотерапии:

- для профилактики рецидивирующей герпетической инфекции;
- для сезонной профилактики обострений хронических очагов инфекций ротоглотки, околоносовых пазух, верхних дыхательных путей, внутреннего и среднего уха;
- у иммунокомпрометированных лиц для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в предэпидемический период;
- для коррекции вторичных иммунодефицитов, возникающих вследствие старения или воздействия неблагоприятных факторов.

Лифофизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения

Коррекция иммунитета у взрослых и детей от 6 месяцев.

У взрослых в комплексной терапии:

- хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний, не поддающихся стандартной терапии в стадии обострения и в стадии ремиссии;
- острых и хронических вирусных и бактериальных инфекций (в т.ч. урогенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний);
- туберкулеза;
- острых и хронических аллергических заболеваний (в т.ч. поллиноза, бронхиальной астмы, атопического дерматита), осложненных хронической рецидивирующей бактериальной и вирусной инфекцией;
- в онкологии в процессе и после химио- и лучевой терапии опухолей для снижения иммуносупрессивного, нефро-

и гепатотоксического действия лекарственных препаратов;

- для активации регенераторных процессов (переломы, ожоги, трофические язвы);
- ревматоидного артрита, длительно леченного иммунодепрессантами; при осложненном ОРЗ или ОРВИ течении ревматоидного артрита;
- для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений;
- для профилактики гриппа и ОРЗ.

У детей в комплексной терапии:

- острых и хронических воспалительных заболеваний, вызванных возбудителями бактериальных, вирусных, грибковых инфекций (в т.ч. лор-органов — синусита, ринита, аденоидита, гипертрофии глоточной миндалины, ОРВИ);
- острых аллергических и токсико-аллергических состояний;
- бронхиальной астмы, осложненной хроническими инфекциями респираторного тракта;
- атопического дерматита, осложненного гнойной инфекцией;
- дисбактериоза кишечника (в сочетании со специфической терапией);

II



лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим.
6 мг, ам., уп. контурн. яч. 5,
нач. картон. 1
Полиоксидоний®



лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим.
3 мг, фл. темн. стекл., уп.
контурн. яч. 5, пач. картон. 1

Полиоксидоний®

- для реабилитации часто и длительно болеющих;
 - для профилактики гриппа и ОРЗ.
- Суппозитории:* у взрослых и детей старше 6 лет.

В комплексной терапии для коррекции иммунной недостаточности:

- хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний, не поддающихся стандартной терапии как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии;
- острых вирусных, бактериальных и грибковых инфекций;
- воспалительных заболеваний урогенитального тракта, в т.ч. уретрита, цистита, пиелонефрита, простатита, сальпингоофорита, эндометрита, кольпита, цервицита, цервикальной эрозии, бактериальных вагинозов (в т.ч. вирусной этиологии);
- различных формах туберкулеза;
- аллергических заболеваний, осложненных рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией (в т.ч. поллиноза, бронхитальной астмы, атопического дерматита);
- ревматоидного артрита, длительно леченного иммунодепрессантами;

при осложненном ОРЗ или ОРВИ течении заболевания;

- для активации регенераторных процессов (переломы, ожоги, трофические язвы);
- для реабилитации часто и длительно (более 4–5 раз в год) болеющих людей;
- в процессе и после химио- и лучевой терапии опухолей;
- для снижения нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов.

В виде монотерапии:

- для профилактики рецидивирующей герпетической инфекции;
- для сезонной профилактики обострений хронических очагов инфекций, для профилактики гриппа и ОРЗ в предэпидемический период;
- для коррекции вторичных иммунодефицитов, возникающих вследствие старения или воздействия неблагоприятных факторов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Общие для всех лекарственных форм:*

- повышенная индивидуальная чувствительность;
- беременность (клинический опыт применения отсутствует);
- период лактации.

Для таблеток (дополнительно) — детский возраст до 12 лет.

Для суппозиториев (дополнительно) — детский возраст до 6 лет.

С осторожностью:

Общие для всех лекарственных форм — острая почечная недостаточность.

Для таблеток (дополнительно) — непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозогалактозная мальабсорбция.

Для лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и местного применения (дополнительно) — детский возраст до 6 мес (клинический опыт применения ограничен).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

ДЮ. Применение при беременности и лактации противопоказано (клинический опыт применения отсутствует, ет). Экскреция Полиоксидония® с грудным молоком не изучалась.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Таблетки. Перорально и сублингвально, за 20–30 мин до еды, ежеднев, по 1, 2 или 3 раза в сутки.

Взрослым — в дозах 12 или 24 мг, подросткам — в дозе 12 мг. Способ и режим дозирования определяется врачом, в зависимости от диагноза, ост, роты и тяжести процесса.

Сублингвально:

- при воспалительных процессах ротоглотки (бактериальной, вирусной и грибковой природы): по 1 табл. 2 раза в день через 12 ч, в течение 10–14 дней. При тяжелых формах герпетической и грибковой инфекции ротовой полости — по 1 табл. 3 раза в день через 8 ч в течение 15 дней;

- при хронических заболеваниях околоносовых придаточных пазух и хронических отитах: по 1 табл. 2 раза в день через 12 ч, в течение 5–10 дней;

- при хроническом тонзиллите: по 1 табл. 3 раза в день через 8 ч в течение 10–15 дней;

- при хронических заболеваниях верхних дыхательных путей: взрослым — по 2 табл. (24 мг) 2 раза в день, подросткам — по 1 табл. (12 мг) 2 раза в день, через 12 ч, в течение 10–14 дней;

- для профилактики гриппа и острых респираторных инфекций: иммуно, компрометированным лицам, болеющим ОРЗ более 4 раз в год, в предэпидемический период взрослым — по 2 табл. (24 мг), подросткам — по 1 табл. (12 мг) 2 раза в день через 12 ч, в течение 10–15 дней.

Перорально:

, при хронических заболеваниях верхних дыхательных путей: взрослым — по 2 табл. (24 мг) 2 раза в день через 12 ч, подросткам — по 1 табл. (12 мг) 2 раза в день, через 12 ч, в течение 10–14 дней.



лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим.
6 мг, фл. темн. стекл., уп.
контурн. яч. 5, пач. картон. 1

Полиоксидоний®

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения.

Способы применения и дозы для взрослых

Парентерально, интраназально. Способы применения выбираются врачом в зависимости от тяжести заболевания и возраста больного.

В/м или в/в (капельно): препарат на, значают взрослым в дозах 6–12 мг 1 раз в сутки ежедневно, через день, или 1–2 раза в неделю в зависимости от диагноза и тяжести заболевания.

Для в/м введения содержимое ампулы или флакона растворяют в 1,5–2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или воды для инъекций. Для в/в (капельного) введения препарат растворяют в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида, Гемодеза-Н, Реополиглюки, на или 5% раствора декстрозы, затем стерильно переносят во флакон с указанными растворами объемом 200–400 мл.

Приготовленный раствор для парентерального введения хранению не подлежит.

Интраназально: дозу 6 мг растворяют в 1 мл (20 капель) дистиллированной

воды, 0,9% раствора хлорида натрия или кипяченой воды комнатной тем, пературы.

Рекомендуемые схемы лечения взрослых

Парентерально:

- *при острых воспалительных заболеваниях:* по 6 мг ежедневно в течение 3 дней, далее через день общим курсом 5–10 инъекций;

- *при хронических воспалительных заболеваниях:* по 6 мг через день 5 инъекций, далее 2 раза в неделю курсом не менее 10 инъекций;

- *при туберкулезе:* по 6–12 мг 2 раза в неделю курсом 10–20 инъекций;

- *у больных острыми и хроническими урогенитальными заболеваниями:* по 6 мг через день курсом 10 инъекций в сочетании с химиопрепаратами;

- *при хроническом рецидивирующем герпесе:* по 6 мг через день курсом 10 инъекций в сочетании с противовирусными препаратами, интерферонами и/или индукторами синтеза интерферонов;

- *для лечения осложненных форм аллергических заболеваний:* по 6 мг, курс из 5 инъекций — 2 первые инъекции ежедневно, затем через день. При острых аллергических и токсико-аллергических состояниях вводить в/в по 6–12 мг в сочетании с другими противовирусными препаратами;

- *при ревматоидном артрите:* по 6 мг через день — 5 инъекций, далее 2 раза в неделю курсом не менее 10 инъекций.

У онкологических больных:

, до и на фоне химиотерапии для снижения иммунодепрессивного, гепато- и нефротоксического действия химиотерапевтических средств — по 6–12 мг через день курсом не менее 10 инъекций, далее частота введения определяется врачом в зависимости от переносимости и длительности химио- и лучевой терапии;

, для профилактики иммунодепрессивного влияния опухоли, для коррекции иммунодефицита после химио- и лучевой терапии, после хирургического

удаления опухоли показана, но длительное применение препарата Полиоксидоний® (от 2–3 мес до 1 года) — по 6–12 мг 1–2 раза в неделю. У больных с острой почечной недостаточностью назначают не чаще 2 раз в неделю.

Интраназально назначают по 6 мг/сут для лечения острых и хронических инфекций ЛОР-органов, для усиления регенераторных процессов слизистых оболочек, для профилактики осложнений и рецидивов заболеваний, для профилактики гриппа и ОРЗ. По 3 капли в каждый носовой ход через 2–3 ч (3 раза в сутки) в течение 5–10 суток.

Способы применения и дозы для детей
Парентерально, интраназально, сублингвально. Способы применения выбираются врачом в зависимости от диагноза, тяжести заболевания, возраста и массы тела больного.

Парентерально препарат назначают детям от 6 мес в дозе 3 мг (в/м или в/в капельно 0,1–0,15 мг/кг) ежедневно, через день или 2 раза в неделю курсом 5–10 инъекций (расчет дозы указан в таблице).

Для в/м введения препарат растворяют в 1 мл воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида.

Для в/в капельного введения препарата растворяют в 1,5–2 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида, Реополглюкина, Гемодеза-Н или 5% раствора декстрозы, стерильно переносят во флакон с указанными растворами объемом 150–250 мл.

Интраназально и сублингвально: ежедневно в суточной дозе 0,15 мг/кг в течение 5–10 дней. Препарат вводят по 1–3 капли в один носовой ход или под язык через 2–3 ч. Для приготовления раствора для интраназального и сублингвального применения дозу 3 мг растворяют в 1 мл (20 капель), дозу 6 мг — в 2 мл дистиллированной воды, 0,9% раствора хлорида натрия или кипяченой воды комнатной температуры. В одной капле пригото-

ленного раствора (50 мкл) содержит, ся 0,15 мг препарата Полиоксидоний®, которые назначают на 1 кг массы тела ребенка.

Раствор для сублингвального и интраназального применения хранить в холодильнике не более 7 дней. Перед использованием пипетка с раствором должна быть нагрета до комнатной температуры (20–25 °C).

Рекомендуемые схемы лечения детей:

- *при острых воспалительных заболеваниях*: по 0,1 мг/кг через день курсом 5–7 инъекций;

- *при хронических воспалительных заболеваниях*: по 0,15 мг/кг 2 раза в неделю курсом до 10 инъекций;

- *при острых аллергических и токсико-аллергических состояниях*: в/в капельно в дозе 0,15 мг/кг в сочетании с другими противоаллергическими препаратами;

- *для лечения осложненных форм аллергических заболеваний в сочетании с базисной терапией*: в/м по 0,1 мг/кг курсом 5 инъекций с интервалом 1–2 дня.

Интраназально вводят по 1–3 капли в один носовой ход через 2–3 ч (2–4 раза в сутки). Для интраназального и сублингвального введения расчет суточной дозы для детей представлен в таблице.

Масса тела ребенка, кг	Количество капель в сутки	Объем вводимого раствора, мл
5	5	0,25
10	10	0,5
15	15	0,75
20	20	1,0

Сублингвально: по всем показаниям — ежедневно в суточной дозе 0,15 мг/кг в течение 10 дней, для лечения дисбактериоза кишечника в течение 10–20 дней. Капают 1–3 капли под язык через 2–3 ч.

Суппозитории. Ректально и вагинально по 1 супп. (6 и 12 мг) 1 раз в сутки. Способ и режим дозирования опреде-

ляется врачом в зависимости от диагноза, остроты и тяжести процесса. Полиоксидоний® может применяться ректально и вагинально ежедневно, через день или 2 раза в неделю.

Полиоксидоний® суппозитории по 12 мг применяется у взрослых ректально, но и вагинально.

Ректально: 1 раз в сутки по 1 супп. (после очищения кишечника).

Вагинально: при гинекологических заболеваниях вагинально по 1 суппозиторию 1 раз в сутки (на ночь) вводятся во влагалище в положении «лежа».

Полиоксидоний® суппозитории 6 мг применяются: у детей старше 6 лет ректально — по 1 супп. 1 раз в сутки (после очищения кишечника), у взрослых — ректально (после очищения кишечника) и вагинально (во влагалище в положении «лежа») как поддерживающая доза — по 1 супп. 1 раз в сутки (на ночь).

Стандартная схема применения Полиоксидония® — по 1 супп. (6 или 12 мг) 1 раз в сутки, ежедневно в течение 3 дней, затем — через день курсом 10–20 супп. При необходимости курс лечения повторяют через 3–4 мес.

Для больных, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, онкологических, имеющих приобретенный дефект иммунной системы — ВИЧ, подвергшихся облучению, показана длительная от 2–3 мес до 1 года поддерживающая терапия Полиоксидонием® (взрослым — по 12 мг, детям старше 6 лет — по 6 мг 1–2 раза в неделю).

Рекомендуемые схемы применения в составе комплексной терапии:

- *при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях*: в стадии обострения — по стандартной схеме, в стадии ремиссии — по 1 супп. через 1–2 дня, общим курсом — 10–15 супп.;

- *при острых инфекционных процессах и для активации регенераторных процессов (переломы, ожоги, трофи-*

ческие язвы): ежедневно по 1 супп., курс лечения — 10–15 супп.;

- при туберкулезе: по стандартной схеме, курс лечения — не менее 15 супп., далее возможно использование поддерживающей терапии — по 2 супп. в неделю курсом 2–3 мес;

- на фоне химио- и лучевой терапии опухолей: по 1 супп. ежедневно за 2–3 дня до начала курса терапии, далее частота введения суппозитория определяется врачом в зависимости от переносимости и длительности химио- и лучевой терапии;

- для реабилитации часто (более 4–5 раз в год) и длительно болеющих лиц при ревматоидном артрите: по 1 супп. через день, курс лечения — 10–15 супп.

- для коррекции вторичных иммунодефицитов, в т.ч. возникающих вследствие старения: по 1 супп. (12 мг) 2 раза в неделю, курс — не менее 10 супп. 2–3 раза в год.

В виде монотерапии:

- для сезонной профилактики обострений хронических очагов инфекций, профилактики рецидивирующей герпетической инфекции: через день взрослым — 6–12 мг, детям — 6 мг. Курс — 10 супп.

- для коррекции вторичных иммунодефицитов, профилактики гриппа и ОРЗ: по стандартной схеме.

- при гинекологических заболеваниях (ректально или вагинально): по стандартной схеме.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Таблетки: о побочном действии не сообщалось.

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения: возможна болезненность в месте инъекции при в/м введении.

Суппозитории: не выявлено.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Таблетки, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, суппозитории: лекарственное взаимодействие не установлено. Воз-

можно применение Полиоксидония® со многими ЛС, в т.ч. совместим с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, бронхолитиками, ГКС, цитостатиками и β -адреномиметиками.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки Полиоксидония® не известны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Для лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и местного применения: при болезненности в месте инъекции препарат растворяют в 1 мл 0,25% раствора прокаина в случае отсутствия у больного повышенной индивидуальной чувствительности на прокаин. При в/в (капельном) введении не следует растворять в инфузионных растворах, содержащих белок.

Для таблеток и суппозитория: не следует превышать указанные дозы и длительность курса лечения без консультации с лечащим врачом.

Не оказывает влияния на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, содержащие 12 мг Полиоксидония®. В контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. 10 шт. В пачке 1 или 2 упаковки.

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения по 4,5 мг (для дозировки 3 мг), по 9 мг (для дозировки 6 мг). В ампулах или флаконах из стекла. По 5 ампул или флаконов в контурной ячейковой упаковке; 1 контурная ячейковая упаковка помещена в картонную пачку или 5 ампул или флаконов помещены в картонную пачку со вставкой.

50 ампул или флаконов помещены в картонную коробку со вставкой (для стационаров).

Суппозитории вагинальные или ректальные 6 мг или 12 мг. В контурной ячейковой упаковке 5 штук. 2 ячейковые упаковки в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

Лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим. — по рецепту.

Табл., сушп. ваг./рект. — без рецепта.

РЕВЛИМИД (REVLIMID)

Леналидомид* 208

*Celgene International Holdings
Corporation (США)*

**СОСТАВ**

Капсулы 1 капс.

леналидомид 5 мг

вспомогательные вещества: лак, тоза — 147 мг; МКЦ — 40 мг; кросс-кармеллоза натрия — 6 мг; магния стеарат — 2 мг

капсула (корпус/крышечка): титана диоксид — 2,9079%/2,9079%; желатин — qsp 100%/qsp 100%; чернила черные (TekPrint™SW-9008/SW-9009 — шеллак; этанол; изопропанол; бутанол; пропиленгликоль; вода; аммиак водный; калия гидроксид; краситель железа оксид черный).

Капсулы 1 капс.

активное вещество:

леналидомид 10 мг

вспомогательные вещества: лак, тоза — 294 мг; МКЦ — 80 мг; кро, скармеллоза натрия — 12 мг; магния стеарат — 4 мг
капсула (корпус/крышечка): кра, ситель индиго кармин FD&C Si, ний 20,0000%/0,0468%; краси, тель железа оксид желтый 0,1294%/0,2113%; титана диоксид 2,1816%/1,6371%; qsp 100%/qsp 100%; чернила черные (TekPrint™SW-9008/SW-9009 — шеллак; этанол; изопропанол; бутанол; пропиленгликоль; вода; аммиак водный; калия гидро, ксид; краситель железа оксид черный).

Капсулы 1 капс.

активное вещество:

леналидомид 15 мг

вспомогательные вещества: лак-тоза — 289 мг; МКЦ — 80 мг; кросс-кармеллоза натрия — 12 мг; магния стеарат — 4 мг

капсула (корпус/крышечка): кра- ситель индиго кармин FD&C Си- ний 20,0000%/0,0427%; титана диоксид 2,9079%/1,9565%; желатин qsp 100%/qsp 100%; чернила черные (TekPrint™SW-9008/SW-9009 — шеллак; этанол; изопропанол; бутанол; пропилен, гликоль; вода; аммиак водный; калия гидроксид; краситель же, леза оксид черный).

Капсулы 1 капс.

активное вещество:

леналидомид 25 мг

вспомогательные вещества: лак, тоза — 200 мг; МКЦ — 159 мг; кросс-кармеллоза натрия — 12 мг; магния стеарат — 4 мг

капсула (корпус/крышечка): ти, тана диоксид — 2,9079%/2,9079%; желатин — qsp 100%/qsp 100%; чернила черные (TekPrint™SW-9008/SW-9009 — шеллак; этанол; изопропанол; бу,

танол; пропиленгликоль; вода; аммиак водный; калия гидро, оксид; краситель железа оксид черный).

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Капсулы 5 мг: непрозрачные, твердые, желатиновые №2, цилиндрической формы, состоящие из корпуса и крышечки белого или практически белого цвета, с маркировкой черного цвета «5 mg» (на корпусе) и «REV» (на крышечке).

Капсулы 10 мг: непрозрачные, твердые, желатиновые №0, цилиндрической формы, состоящие из корпуса бледно-желтого цвета и крышечки сине-зеленого цвета, с маркировкой черного цвета «10 mg» (на корпусе) и «REV» (на крышечке).

Капсулы 15 мг: непрозрачные, твердые, желатиновые №0, цилиндрической формы, состоящие из корпуса белого или практически белого цвета и крышечки голубого цвета, с маркировкой черного цвета «15 mg» (на корпусе) и «REV» (на крышечке).

Капсулы 25 мг: непрозрачные, твердые, желатиновые №0, цилиндрической формы, состоящие из корпуса и

крышечки белого или практически белого цвета, с маркировкой черного цвета «25 mg» (на корпусе) и «REV» (на крышечке).

Содержимое капсул: порошок от практически белого до бледно-желтого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ревлимид (леналидомид) является ведущим средством для лечения нового класса иммуномодуляторов (IMiDsSM), который обладает, как иммуномодулирующими, так и антиангиогенными свойствами.

Леналидомид ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-12, из липосахарид (ЛПС)-стимулированных периферических мононуклеарных клеток крови (ПМКК).

Леналидомид повышает продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из ЛПС-стимулированных ПМКК, вследствие чего происходит ингибирование экспрессии, но не ферментной активности ЦОГ-2.

Леналидомид индуцирует пролиферацию Т-клеток и повышает синтез ИЛ-2 и интерферона -1 γ , а также повышает цитотоксическую активность собственных клеток-киллеров.

Леналидомид ингибирует пролиферацию клеток различных линий гемопоэтических опухолей, главным образом тех, которые имеют цитогенетические дефекты хромосомы 5.

На модели дифференциации эритроидных клеток-предшественниц леналидомид индуцирует экспрессию фетального гемоглобина, судя по дифференциации CD34⁺ стволовых гемопоэтических клеток.

Леналидомид ингибирует ангиогенез, блокируя образование микросудов и эндотелиальных каналов, а также миграцию эндотелиальных клеток на модели ангиогенеза *in vitro*. Кроме того, леналидомид ингибирует синтез проангиогенного сосудистого эндотелиального фактора роста по,



капс. 10 мг, уп. контурн. яч. 7,
пач. картон. 3

Ревлимид

средством РС-3 клеток опухоли предстательной железы.

Клиническая эффективность и безопасность Ревлимида была подтверждена результатами двух мультицентровых рандомизированных исследований III фазы, в которых больные множественной миеломой получали Ревлимид совместно с дексаметазоном или один дексаметазон в качестве 2-й линии терапии. По всем критериям эффективности, включая процент полного и частичного ответа, комбинированная терапия Ревлимидом и дексаметазоном превосходила монотерапию дексаметазоном.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Леналидомид представляет собой рацемическую смесь двух оптически активных форм S(-) и R(+) с суммарным оптическим вращением, равным нулю.

Абсорбция

После приема внутрь здоровыми добровольцами леналидомид быстро всасывается; при этом C_{max} достигается через 0,5–2 ч после однократного приема. Фармакокинетическое распределение имеет линейный характер. C_{max} и AUC повышаются пропорционально увеличению дозы. Повторные приемы препарата не приводят к его кумуляции. Леналидомид можно принимать вне зависимости от приема пищи. C_{max} и AUC повышаются пропорционально, но как при однократном, так и при повторном приеме препарата. По данным C_{max} и AUC, экспозиция леналидомида у больных множественной миеломой выше, чем у здоровых добровольцев, что объясняется более низким отношением клиренса к фильтрации (Cl/F) у больных множественной миеломой по сравнению со здоровыми добровольцами.

Распределение

In vitro связывание 14 C-леналидомида с белками плазмы больных множественной миеломой и здоровых добровольцев составляло 23 и 29% соответственно.

Леналидомид присутствует в семенной жидкости (<0,01% от дозы) после приема его в дозе 25 мг в день, но не определяется в семенной жидкости спустя 3 дня после прекращения приема препарата.

Метаболизм и выведение

Леналидомид практически не метаболизируется в организме, т.к. 82% его дозы выделяется почками в неизменном виде. Таким образом, почечный клиренс превышает скорость гломерулярной фильтрации, тем не менее процесс выведения носит и активный характер.

При приеме в рекомендованных дозах (5–25 мг/день) $T_{1/2}$ препарата составляет примерно 3 ч у здоровых добровольцев и больных множественной миеломой.

C_{max} не различается у пациентов с нормальной и с нарушенной функцией почек. При этом выведение леналидомида замедляется пропорционально степени нарушения почечной функции. Снижение Cl креатинина ниже 50 мл/мин сопровождается повышением AUC. $T_{1/2}$ леналидомида повышается примерно с 3,5 ч (у пациентов с Cl кре-



капс. 15 мг, уп. контурн. яч. 7,
пач. картон. 3
Ревлимид



капс. 25 мг, уп. контурн. яч. 7,
пач. картон. 3

Ревлимид

атинина выше 50 мл/мин) до приблизительно 9 ч (у пациентов с С1 креатинина менее 50 мл/мин). Коррекция дозы Ревлимида у пациентов с почечной недостаточностью приведена далее (см. «Способ применения и дозы»). Данных о поступлении леналидомида в грудное молоко нет. Фармакокинетика леналидомида у больных с нарушением функции печени не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ. Лечение (в комбинации с дексаметазоном) больных с множественной миеломой, которые получили, по крайней мере, одну линию терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к леналидомиду или другим компонентам препарата;
- сохраненный детородный потенциал, за исключением случаев, когда возможно соблюдение всех необходимых условий Программы предотвращения от беременности (см. «Особые указания»);
- невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции, указанные в разделе «Особые указания»;

- беременность и период кормления грудью;
- наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушенное всасывание глюкозы-галактозы, т.к. капсулы Ревлимида содержат лактозу;
- детский возраст (недостаточно клинического опыта применения).

С осторожностью: пожилые больные с почечной недостаточностью (см. также «Способ применения и дозы»); больные множественной миеломой, принимающие леналидомид вместе с дексаметазоном, т.к. препараты, обладающие эритропоэтической активностью, а также гормонозаместительная терапия могут повышать риск тромбозов (см. также «Побочные действия» и «Особые указания»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, не разламывая, не открывая капсулы, не разжевывая, каждый день в одно и то же время до или после приема пищи, проглатывая целиком, запивая водой.

Рекомендуемая начальная доза Ревлимида составляет 25 мг 1 раз в день в 1–21-й дни повторных 28-дневных циклов.

Дексаметазон в дозе 40 мг назначают 1 раз в день в 1–4-й, 9–12-й и 17–20-й дни каждого 28-дневного цикла в ходе первых 4 циклов терапии, а затем по 40 мг 1 раз в день в 1–4-й дни каждого последующего 28-дневного цикла.

Модификация дозы должна производиться на основании клинических и лабораторных данных. Врачу следует внимательно подбирать дозу дексаметазона, принимая во внимание состояние пациента и стадию заболевания.

Если с момента пропущенного приема Ревлимида прошло менее 12 ч, пациент может принять эту пропущенную дозу препарата, а если прошло более 12 ч — пропущенную дозу принимать не следует. Следующая доза Ревлимида должна быть принята на следующий день, в обычное время.

Лечение леналидомидом не должно быть начато, если абсолютное количество нейтрофилов $<1 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или количество тромбоцитов — $<75 \cdot 10^9/\text{л}$, или, в зависимости от инфильтрации костного мозга плазматическими клетками, количество тромбоцитов $<30 \cdot 10^9/\text{л}$.

Модификация дозы в ходе лечения или его возобновления

Ниже представлены (табл. 1 и 2) возможности модификации дозы при развитии нейтропении, тромбоцитопении или других видов токсичности 3-й и 4-й степени тяжести, связь которых с применением Ревлимида нельзя исключить.

Пошаговое снижение дозы. Начальная доза — 25 мг; доза 1-го уровня — 15 мг; доза 2-го уровня — 10 мг; доза 3-го уровня — 5 мг.

Таблица 1

Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов, клеток/л	Рекомендации
Снизилось $<30 \cdot 10^9$	Остановить лечение Ревлимидом
Восстановилось $\geq 30 \cdot 10^9$	Возобновить лечение Ревлимидом в дозе 1-го уровня 1 раз в день
Каждое последующее снижение $<30 \cdot 10^9$	Остановить лечение Ревлимидом
Восстановилось $\geq 30 \cdot 10^9$	Возобновить лечение Ревлимидом в меньшей дозе (дозы 2-го и 3-го уровней) 1 раз в день. Не использовать дозы препарата ниже 5 мг в день

Таблица 2

Нейтропения

Количество нейтрофилов, клеток/л	Рекомендации
Снизилось $<0,5 \cdot 10^9$	Остановить лечение Ревлимидом
Восстановилось $\geq 0,5 \cdot 10^9$ и нейтропения — единственное проявление токсичности	Возобновить лечение Ревлимидом в начальной дозе 1 раз в день

Количество нейтрофилов, клеток/л	Рекомендации
Восстановилось $\geq 0,5 \cdot 10^9$ и есть другие проявления токсичности	Возобновить лечение Ревлимидом в дозе 1-го уровня 1 раз в день
Для каждого последующего снижения $<0,5 \cdot 10^9$	Остановить лечение Ревлимидом
Восстановилось $\geq 0,5 \cdot 10^9$	Возобновить лечение Ревлимидом в меньшей дозе (дозы 2-го и 3-го уровней) 1 раз в день. Не использовать дозы препарата ниже 5 мг в день

В случае нейтропении врач должен рассмотреть возможность назначения пациенту фактора роста.

Дети и подростки. Безопасность и эффективность леналидомиды у пациентов младше 18 лет не установлена.

Пожилые пациенты (старше 65 лет). Фармакокинетика леналидомиды у пожилых больных не изучалась. В ходе клинических исследований леналидомид назначался больным в возрасте до 86 лет. Процент пациентов в возрасте старше 65 лет, получавших леналидомид/дексаметазон или плацебо/дексаметазон, был сопоставим. Не отмечено различий эффективности и безопасности леналидомиды в зависимости от возраста, хотя нельзя исключить большую чувствительность к препарату больных старшей возрастной группы. Поскольку у пожилых больных вероятность нарушения функции почек больше, дозу препарата нужно подбирать очень осторожно, при этом во время лечения рекомендуется мониторировать функцию почек.

Применение у пациентов с нарушением функции печени. Фармакокинетика леналидомиды не изучалась у больных с нарушенной функцией печени, поэтому не представляется возможным дать рекомендации относительно коррекции дозы у этой категории больных.

Применение у пациентов с нарушением функции почек. Леналидомид вы, является главным образом почками. В связи с этим риск токсических реакций может возрастать при нарушении функции почек. При назначении Ревлимиды пациентам с нарушенной почечной функцией рекомендуется следовать указанным ниже рекомендациям (табл. 3).

Для пациентов с легкой степенью нарушения функции почек не требуется изменение дозы Ревлимиды. В таблице 3 представлены начальные дозы препарата, рекомендуемые в зависимости от степени нарушения функции почек (для пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек, а также терминальной стадией почечной недостаточности).

Таблица 3

Начальная доза леналидомиды в зависимости от степени нарушения функции почек

Состояние функции почек (С креатинина)	Рекомендуемая доза Ревлимиды
Умеренное нарушение функции почек — 30 мл/мин; С креатинина < 50 мл/мин	10 мг 1 раз в день*
Тяжелое нарушение функции почек — С креатинина < 30 мл/мин, не требуется диализ	15 мг через день**
Терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН) — С креатинина < 30 мл/мин, требуется диализ	5 мг 1 раз в день. В день диализа дозу препарата нужно принимать после сеанса диализа

* Доза препарата может быть повышена до 15 мг 1 раз в день после 2 циклов терапии при отсутствии ответа на терапию, но хорошей ее переносимости.

** Доза препарата может быть повышена до 10 мг 1 раз в день при хорошей переносимости терапии.

После начала лечения леналидомидом последующая модификация дозы у больных с нарушениями функции почек должна базироваться на индивидуальной переносимости лечения, как указывалось ранее.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. У больных, получающих Ревлимид/декса, метазон, наиболее часто встречались следующие побочные реакции: нейтропения (39,4%), мышечная слабость (27,2%), астения (17,6%), запоры (23,5%), мышечные судороги (20,1%), тромбоцитопения (18,4%), анемия (17,0%), диарея (14,2%) и сыпь (10,2%).

К наиболее тяжелым побочным реакциям относились:

• венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии);

• нейтропения 4-й степени тяжести.

Нейтропения и тромбоцитопения пока, заложила наибольшую зависимость от дозы препарата, что позволяет их успешно контролировать путем снижения дозы Ревлимиды/дексаметазона.

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$, включая единичные случаи), частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Частота суммарных побочных реакций, отмечавшихся в клинических исследованиях у пациентов с множественной миеломой, получавших леналидомид

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто — пневмония, инфекции верхних дыхательных путей; часто — сепсис, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические), синусит.

Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования: нечасто — базалиома, плоскоклеточный рак кожи^{1,2}.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто — тромбоцитопения², нейтропения², анемия, геморагические нарушения², лейкопения; часто — панцитопения; нечасто — ге,

молиз, аутоиммунная гемолитическая анемия, гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы: нечасто — реакции гиперчувствительности².

Со стороны эндокринной системы: часто — гипотиреоз.

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипокалиемия, снижение аппетита; часто — гипомagneмизм, гипокальциемия, обезвоживание.

Нарушения психики: нечасто — потеря либидо.

Со стороны нервной системы: очень часто — периферическая нейропатия (за исключением двигательной нейропатии), головокружение, тремор, изменение вкуса, головная боль; часто — атаксия, нарушение равновесия.

Со стороны органа зрения: очень часто — нечеткость зрения; часто — снижение остроты зрения, катаракта.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто — глухота (в т.ч. тугоухость), шум в ушах.

Со стороны сердца: часто — мерцательная аритмия, брадикардия; нечасто — аритмия, удлинение сегмента QT, трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия.

Со стороны сосудов: очень часто — тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии²; часто — артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, экхимозы².

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто — одышка, назофарингит, фарингит, бронхит, носовое кровотечение¹.

Со стороны ЖКТ: очень часто — запор, диарея, тошнота, рвота; часто — желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное, геморроидальное, гингивальное кровотечение и кровотечение при пептической язве)², боль в животе, сухость во рту, стоматит, дисфагия; нечасто — колит, тифлит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — отклонение значений

функциональных проб печени от нормы.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — сыпь; часто — крапивница, гипергидроз, сухость кожи, кожный зуд, гиперпигментация кожи, экзема; нечасто — нарушение цвета кожи, реакции фотосенсибилизации.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень часто — мышечные судороги, боль в костях, боль и дискомфорт со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани; часто — припухание суставов.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — гематурия¹, задержка мочи, недержание мочи; нечасто — приобретенный синдром Фанкони.

Со стороны половых органов и молочной железы: часто — эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — утомляемость, отеки (включая периферические), лихорадка, гриппоподобный синдром (включающий лихорадку, миалгию, скелетно-мышечную боль, головную боль и озноб); часто — боль в груди, летаргия.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто — ушиб¹.

Частота реакций 3–4-й степени тяжести, отмечавшихся в клинических исследованиях у пациентов с множественной миеломой, получавших леналидомид

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — пневмония, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические).

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто — тромбоцитопения², нейтропения², лейкопения; часто — фебрильная нейтропения, анемия; нечасто — гиперкоагуляция, коагулопатия.

Со стороны обмена веществ и питания: часто — гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия.

Нарушения психики: часто — депрессия.

Со стороны нервной системы: часто — инсульт, головокружение, обморок; нечасто — внутричерепное кровоизлияние¹, транзиторная ишемическая атака, ишемия головного мозга.

Со стороны органа зрения: часто — катаракта; нечасто — слепота.

Со стороны сердца: часто — инфаркт миокарда², мерцательная аритмия, застойная сердечная недостаточность, тахикардия.

Со стороны сосудов: очень часто — тромбозомболические нарушения (преимущественно тромбоз глубоких вен и тромбозомболия легочной артерии)²; нечасто — ишемия, периферическая ишемия, тромбоз внутричерепного венозного синуса.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — респираторный дистресс-синдром.

Со стороны ЖКТ: часто — диарея, запор, тошнота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — отклонение значений функциональных проб печени от нормы.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень часто — мышечная слабость, боль в костях; нечасто — припухание суставов.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — почечная недостаточность; нечасто — тубулярный почечный некроз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — повышенная утомляемость.

Сводные данные о побочных реакциях, выявленных в период пострегистрационного периода мониторинга у пациентов, принимавших леналидомид

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: редко — синдром распада опухоли.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средосте-

ния: частота неизвестна — интерстициальный пневмонит.

Со стороны ЖКТ: частота неизвестна — панкреатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — ангионевротический отек; редко — синдром Стивенса-Джонсона (ССД)², токсический эпидермальный некролиз (ТЭН).

¹ подробная информация представлена в конце данного раздела;

² ниже приведено описание отмеченных побочных реакций.

Тератогенность

Леналидомид является структурным аналогом талидомида — вещества, обладающего активным тератогенным эффектом и вызывающего тяжелые жизнеугрожающие аномалии развития. Леналидомид индуцировал у обезьян появление врожденных аномалий, схожих с теми, что описаны для талидомида. Если леналидомид принимается во время беременности, то можно прогнозировать тератогенный эффект, поэтому леналидомид противопоказан при беременности (см. «Противопоказания» и «Особые указания»).

Нейтропения и тромбоцитопения

Применение комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с множественной миеломой сопровождалось повышением частоты развития нейтропении 4-й степени тяжести (у 5,1% у пациентов, принимавших леналидомид с дексаметазоном, по сравнению с 0,6% у пациентов, принимавших комбинацию дексаметазона и плацебо). Фебрильная нейтропения 4-й степени тяжести у пациентов, принимавших комбинацию леналидомида с дексаметазоном, отмечалась нечасто — 0,6% (у пациентов, принимавших комбинацию дексаметазона и плацебо — 0%).

Применение комбинации леналидомида с дексаметазоном при множественной миеломе сопровождалось повышением вероятности развития тромбоцитопении 3-й и 4-й степени

тяжести (соответственно — 9,9 и 1,4% — у пациентов, принимавших леналидомид с дексаметазоном, относительно 2,3 и 0% — у пациентов, принимавших комбинацию дексаметазона и плацебо).

Венозная тромбоэмболия

Применение комбинации леналидомид с дексаметазоном у пациентов с множественной миеломой сопровождалось повышенным риском развития тромбоза глубоких вен и тромбоза эмболии легочной артерии (см. «Взаимодействие»). Одновременное назначение эритропоэтических средств или наличие тромбоза глубоких вен в анамнезе также могут увеличить риск тромботических осложнений у данной группы пациентов.

Инфаркт миокарда

У пациентов, принимавших леналидомид, отмечались случаи развития инфаркта миокарда, особенно при наличии известных факторов риска.

Геморрагические осложнения

Геморрагические осложнения приведены в соответствии системно-органным классам: со стороны крови и лимфатической системы; со стороны нервной системы (внутричерепное кровоизлияние); со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (носовое кровотечение); со стороны ЖКТ (ректальное, геморроидальное, гингивальное кровотечение); со стороны почек и мочевыводящих путей (гематурия); со стороны сосудов (экхимозы); травма, интоксикация и осложнения манипуляций (ушибы).

Аллергические реакции

Имеются сообщения о развитии аллергических реакций/реакций гиперчувствительности. Описана возможная кросс-реактивность между леналидомидом и талидомидом.

Тяжелые кожные реакции

Имеются сообщения о развитии синдрома Стивенсона-Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН). Леналидомид не следует

назначать пациентам, у которых отмечались тяжелые формы сыпи при приеме талидомид в анамнезе.

Первичные злокачественные опухоли другой локализации

Новые злокачественные новообразования, отмечавшиеся в клинических исследованиях у пациентов с миеломой после применения комбинации леналидомид с дексаметазоном, по сравнению с контролем, представляли главным образом базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Эритропоэтические средства*, а также другие средства, которые могут повышать риск тромбоза, например препараты для гормонозаместительной терапии, следует применять с осторожностью у пациентов с множественной миеломой, принимающих леналидомид в комбинации с дексаметазоном.

Взаимное влияние на метаболизм леналидомид и других препаратов маловероятно в связи с тем, что леналидомид не метаболизируется с помощью системы цитохрома P450.

Дигоксин

Одновременное назначение леналидомид с дигоксином сопровождается увеличением плазменной концентрации дигоксина ($C_{\max}$ дигоксина составляла 114%, а $AUC_{0-\infty}$ — 108%). Таким образом, на фоне лечения леналидомидом рекомендуется мониторировать концентрацию дигоксина.

Пероральные контрацептивы

Дексаметазон, который является обязательным компонентом лечебной схемы с Ревлимидом, может уменьшать эффективность пероральных контрацептивов. Для эффективного предупреждения беременности необходимо использовать средства, указанные в Программе предохранения от беременности (см. «Особые указания»).

Варфарин

Не отмечено взаимное влияние на фармакокинетические параметры леналидомид и варфарина. Учитывая

использование в комплексе с ленали, домидом дексаметазона, нельзя исключать влияние последнего на эф, фекты варфарина. Таким образом, на фоне комбинированной терапии леналидомидом и дексаметазоном рекомендуется тщательный контроль концентрации варфарина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Специального плана действий при передозировке леналидомидом у пациентов с множественной миеломой в настоящее время не выработано, несмотря на то что в исследованиях по определению дозы, пагона доз часть пациентов получала дозы до 150 мг, а в исследованиях воздействия однократной дозы — до 400 мг препарата. Токсические проявления, лимитировавшие величину дозы в этих исследованиях, были исключительно гематологическими.

Лечение: в случае передозировки рекомендуется симптоматическая поддерживающая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение Ревлимидом необходимо проводить под наблюдением гематолога или химиотерапевта.

Леналидомид — структурный аналог талидомида, который обладает выраженным тератогенным действием. Известно, что прием талидомида беременными женщинами вызывает тяжелые и жизнеугрожающие нарушения внутренних органов плода. Экспериментальные исследования на обезьянах показали результаты, сходные с описанными ранее результатами для талидомида. Риск развития врожденных дефектов очень высок, если Ревлимид применяется во время беременности (см. «Противопоказания»). Женщинам репродуктивного возраста в период лечения препаратом Ревлимид следует использовать эффективные методы контрацепции. Применение леналидомидом должно быть прекращено, если у женщины диагностирована беременность, а пациентку необходимо направить на консульта-

цию к врачу, имеющему опыт наблюдения беременных женщин для оценки и клинических рекомендаций.

В случае, когда у женщины, являющейся сексуальным партнером пациентки, получающего лечение леналидомидом, диагностируют беременность, женщину также направляют к врачу-специалисту в области тератологии для оценки ситуации и клинических рекомендаций.

Период лактации

Неизвестно, проникает ли леналидомид в грудное молоко. В связи с этим в период лечения леналидомидом грудное вскармливание должно быть прекращено.

Неукоснительное соблюдение всех требований Программы предохранения от беременности должно распространяться и на женщин, и на мужчин. *Для женщин, недотородного возраста Женщины-пациентка или сексуальный партнер мужчины-пациента — не считаются способными к деторождению при наличии хотя бы одного из перечисленных факторов:*

, возраст >50 лет и длительность естественной аменореи >1 года;*

, ранняя недостаточность яичников, подтвержденная гинекологом;

, двусторонняя сальпингоофорэктомия или гистерэктомия в анамнезе;

, генотип ХУ, синдром Тернера, анатомический дефект матки.

*амеорея вследствие противораковой терапии не исключает наличие детородного потенциала.

Применение леналидомидом у женщин детородного возраста противопоказано в тех случаях, если пациентка не соответствует одному из следующих требований:

, информированность о возможном тератогенном действии Ревлимида на нерожденного ребенка;

, понимание необходимости непрерывного использования эффективных методов контрацепции в течение 4 нед до начала лечения, во время ле-

чения и 4 нед после лечения Ревли, мидом;

, даже в случае аменореи соблюдение всех правил эффективной контра, цепции;

, способность к соблюдению всех пра, вил эффективной контрацепции;

, знание и понимание возможных по, следствий беременности, а также не, обходимость срочного обращения за консультацией при подозрении на наступившую беременность;

, понимание необходимости незамед, лительного приема Ревлимида после получения отрицательных результа, тов теста на беременность;

, осознание необходимости проведе, ния теста и выполнение теста на бере, менность каждые 4 нед;

, пациентка должна подтвердить, что понимает риск возможных нежелате, лых последствий и необходимость их предупреждения в период лечения Ревлимидом.

Применение у мужчин

Данные изучения фармакокинетики леналидомида у мужчин-добровольцев свидетельствуют о том, что лена, лидомид может содержаться в семен, ной жидкости пациентов в период ле, чения в предельно низких concentra, циях, и не определяется через 3 дня после прекращения применения у здоровых добровольцев (см. «Фарма, коинетика»).

В качестве меры предосторожности, учитывая возможное снижение скорости выведения леналидомида в особых группах пациентов (с нарушениями функции почек), все мужчины, принимающие Ревлимид, должны соблюдать следующие требования:

, понимание возможного риска тера, тогенного действия препарата Ревли, мид при сексуальном контакте с бере, менной женщиной или женщиной де, тородного возраста;

, понимание необходимости использо, вания презервативов при сексуальном контакте с беременными женщинами или женщинами детородного возраста,

не использующими надежные методы контрацепции в период лечения, при перерыве в лечении и в течение 1 нед после завершения лечения.

Врач, назначающий лечение препара, том Ревлимид женщинам детородно, го возраста, должен быть уверен:

, в том, что пациентка удовлетворяет всем условиям Программы предохра, нения от беременности, включая под, тверждение того, что она адекватно понимает ситуацию;

, в получении информированного со, гласия пациентки об обязательном соблюдении ею всех условий вышеу, казанной Программы.

Правила контрацепции

Женщины детородного возраста дол, жны использовать один из высокоэф, фективных методов контрацепции в течение 4 нед до начала лечения, во время терапии Ревлимидом и в те, чение 4 нед после окончания лечения, даже в случае перерывов в лечении. Исключение составляют лишь паци, ентки, которые воздерживаются от ге, теросексуальных отношений на про, тяжении всего указанного срока, что подтверждается документально еже, месячно. Если пациентке не подобран эффективный метод контрацепции, ее необходимо направить к врачу-гине, кологу для подбора метода эффектив, ной контрацепции. Пациентка должна сразу же начать использование эф, фективного метода контрацепции.

К высокоэффективным методам кон, трацепции относятся: подкожные гормональные импланты; внутрима, точные системы, выделяющие лево, норгестрел; депо-препараты медрок, сипрогестерона ацетата; перевязка маточных труб; вазэктомия у партне, ра (подтверждается двумя отрица, тельными анализами семенной жидко, сти); прогестеронсодержащие таб, летки, ингибирующие овуляцию (на, пример дезогестрел).

Прием комбинированных перораль, ных контрацептивов не показан боль, ным множественной миеломой в свя,

зи с повышенным риском тромбоз, болических осложнений на фоне лечения Ревлимидом и дексаметазоном. Для эффективной контрацепции этим больным рекомендуется использовать один из перечисленных выше методов. Повышенный риск развития тромбозов сохраняется в течение 4–6 нед после прекращения приема комбинированных противозачаточных средств. Эффективность гормональных противозачаточных препаратов может быть снижена при одновременном назначении дексаметазона.

Пациенткам с нейтропенией, использующим в качестве противозачаточного средства подкожные гормональные импланты или внутриматочные системы, выделяющие левоноргестрел, необходимо профилактически назначать антибиотики в связи с повышенным риском инфекционных осложнений в момент установки этих терапевтических систем.

Использование внутриматочных систем, выделяющих медь, как правило, не рекомендуется в связи с высоким риском развития инфекционных осложнений в момент имплантации и повышенной кровопотери во время менструации, которая может усилить выраженность нейтропении или тромбоцитопении у больной.

Тесты на беременность (чувствительность — не менее 25 мМЕ/мл) должны выполняться в присутствии врача для всех женщин детородного возраста, включая и тех, которые полностью исключают и длительно воздерживаются от гетеросексуальных отношений. После того, как пациентки используют эффективный метод контрацепции в течение 4 нед или более, тесты выполняются в день назначения лечения или за 3 дня до визита к лечащему врачу, а затем — каждые 4 нед, в т.ч. и после окончания приема Ревлимида. Результаты теста должны подтвердить факт отсутствия беременности у пациентки на фоне лечения Ревлимидом.

Мужчины-пациенты должны пользоваться презервативами в течение всего курса лечения Ревлимидом, в течение 1 нед после перерыва или прекращения лечения в том случае, если сексуальный партнер — беременная женщина или женщина детородного возраста, не использующая высокоэффективные методы контрацепции.

Дополнительные меры предосторожности

Пациенты не должны передавать Ревлимид другим лицам. Неиспользованный препарат необходимо вернуть в медицинское учреждение.

Пациентам не разрешается сдавать кровь или сперму в качестве донора на протяжении всего курса лечения Ревлимидом и в течение 1 нед после его окончания.

Обучающие материалы

Для повышения безопасности терапии Ревлимидом и снижения риска тератогенного эффекта в помощь пациентам предоставляются обучающие материалы, которые включают всю необходимую информацию о препарате, а также Программу предохранения от беременности. Владелец регистрационного удостоверения обеспечивает врачей необходимыми для их пациентов материалами. Подробную информацию о тератогенном риске Ревлимида и мерах по предохранению от беременности врач передает пациенту, как детородного возраста и сексуально активным мужчинам.

Другие особые указания и меры предосторожности

Сердечно-сосудистые заболевания

Инфаркт миокарда. Имеются сообщения о случаях инфаркта миокарда у пациентов, принимающих леналидомид, в частности у лиц, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. В случае наличия факторов риска, включая в первую очередь тромбозы в анамнезе, необходимо контролировать состояние больных, а также предпринимать действия, направленные на возможное

уменьшение влияния факторов риска (курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия) (см. также «Побочные действия»).

Венозная и артериальная тромбоэмболия. На фоне комбинированной терапии Ревлимидом и дексаметазоном отмечается повышение частоты венозных тромбоэмболий (в основном тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии), а также артериальных тромбоэмболий (главным образом инфаркт миокарда и инсульт) у больных множественной миеломой — см. «Взаимодействие» и «Побочные действия»). Следовательно, необходимо наблюдать за пациентами, имеющими факторы риска тромбоэмболий, в т.ч. и тромбозы в анамнезе. Следует предпринимать меры по возможному устранению таких факторов риска, как курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия. Наибольшее прогностическое значение имеют тромбоэмболические осложнения в анамнезе, сопутствующая терапия эритропоэтином, заместительная гормональная терапия. Таким образом, препараты, обладающие эритропоэтической активностью, а также другие препараты, которые могут повышать риск развития тромбозов (например гормонозаместительная терапия) должны назначаться с осторожностью больным множественной миеломой, принимающим леналидомид вместе с дексаметазоном. Концентрация гемоглобина выше 12 г% предполагает прекращение терапии эритропоэтином. Врачи и пациенты должны внимательно оценивать клинические симптомы, свидетельствующие о возможной тромбоэмболии. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости немедленного обращения к врачу в случае появления таких симптомов, как одышка, боль в грудной клетке, отек верхней или нижней конечности. Для профилактики венозных тромбоэмболий, особенно у пациен-

тов, имеющих дополнительные факторы риска, рекомендуется использовать низкомолекулярные гепарины или варфарин. Решение о назначении противотромботической терапии следует принимать после тщательной оценки индивидуальных факторов риска. Если у пациента появляются симптомы тромбоэмболии, необходимо прекратить лечение леналидомидом и назначить стандартную антикоагулянтную терапию. После того, как состояние пациента стабилизируется на антикоагулянтной терапии и симптомы тромбоэмболии устранены, можно вновь начать лечение леналидомидом в той же дозе, при благоприятной оценке соотношения польза/риск. Пациенту следует продолжить антикоагулянтную терапию в течение всего дальнейшего периода лечения леналидомидом.

Нейтропения и тромбоцитопения

Риск развития нейтропении 4-й степени тяжести у больных множественной миеломой при одновременном назначении Ревлимида и дексаметазона очень высок (5,1% в группе больных, получавших Ревлимид/дексаметазон, и 0,6% в группе больных, получавших плацебо/дексаметазон). Эпизоды фебрильной нейтропении регистрируются нечасто (0,6% в группе больных, получавших Ревлимид/дексаметазон, и 0% в группе больных, получавших плацебо/дексаметазон). Пациенты должны быть проинформированы о необходимости своевременно сообщать лечащему врачу о повышении температуры (выше 38 °C). При необходимости доза препарата может быть снижена (см. «Способ применения и дозы»). При выраженной нейтропении целесообразно назначение препаратов фактора роста. Высокая частота развития тромбоцитопении 3-й и 4-й степени тяжести отмечается у больных множественной миеломой при одновременном назначении Ревлимида и дексаметазона (9,9 и 1,4% со,

ответственно — у больных на фоне лечения Ревлимидом/дексаметазоном и 2,3 и 0% — на фоне лечения плацебо/дексаметазоном). Рекомендуются тщательный контроль со стороны и врача, и пациента симптомов повышенной кровоточивости, включая петехии и кровохарканье, особенно в случаях, когда одновременно принимаемые лекарственные препараты способны повышать склонность к кровотечениям (см. *Венозная и артериальная тромбоэмболия* и Побочные действия, *геморрагические осложнения*). При необходимости доза препарата может быть снижена (см. «Способ применения и дозы»). В течение первых 2 мес лечения Ревлимида рекомендуется каждую неделю проводить развернутый анализ крови, включая определение количества лейкоцитов, формулы крови, количества тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита. В последующем исследование крови должны выполняться ежемесячно. К проявлениям токсичности Ревлимида, которые наиболее часто ограничивают его применение, относятся нейтропения и тромбоцитопения. В связи с этим, решение о совместном назначении Ревлимида и других иммунодепрессивных препаратов должно быть клинически обоснованным.

Почечная недостаточность

Учитывая преимущественное выделение Ревлимида почками, у больных почечной недостаточностью необходимо тщательно контролировать состояние функции почек и дозу Ревлимида (см. «Способ применения и дозы»).

Функция щитовидной железы

Необходим регулярный контроль функции щитовидной железы в связи с возможностью Ревлимида вызывать гипотиреоз.

Периферическая нейропатия

Нельзя исключить возможность нейротоксического действия Ревлимида при длительном его приеме, учитывая структурное подобие молекул

Ревлимида и талидомида, который известен своим выраженным нейро-токсическим побочным эффектом.

Синдром лизиса опухоли

В связи с выраженной антинеопластической активностью Ревлимида возможно развитие синдрома лизиса опухоли, особенно у больных, имеющих большую опухолевую массу. За этими больными должно быть организовано соответствующее наблюдение и применение общепринятых профилактических мер.

Аллергические реакции

Имеются сообщения о случаях аллергических реакций/реакций повышенной чувствительности (см. «Побочные действия»). В связи с тем, что имеются научные публикации о возможных перекрестных реакциях между леналидомидом и талидомидом, следует с особой тщательностью контролировать состояние пациентов, у которых в анамнезе есть указания на аллергические реакции в период лечения талидомидом.

Тяжелые кожные реакции

Имеются сообщения о случаях ССД и ТЭН. При появлении эксфолиативных или буллезных высыпаний на коже или подозрении на развитие ССД или ТЭН следует немедленно прекратить применение леналидомида, лечение которым не возобновлять и после исчезновения кожных проявлений. Необходимость перерыва или отмены леналидомида следует рассмотреть в случае появления других видов кожных реакций в зависимости от их выраженности. Леналидомид нельзя назначать пациентам, у которых имеются в анамнезе указания на тяжелые кожные реакции на фоне применения талидомида.

Непереносимость лактозы

В состав капсул Ревлимида входит лактоза. Пациентам с редкими заболеваниями — непереносимостью галактозы, дефицитом лактозы Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции — не рекомендуется

применение препарата (см. «Противопоказания»).

Развитие злокачественных первичных опухолей другой локализации (ПОДЛ)

В клинических исследованиях отмечена более высокая частота возникновения злокачественных ПОДЛ у пациентов, ранее получавших лечение леналидомидом и дексаметазоном (3,98 на 100 пациенто-лет) по сравнению с контрольной группой (1,38 на 100 пациенто-лет). Неинвазивные ПОДЛ включали базалиому и плоскоклеточный рак кожи. Большая часть инвазивных ПОДЛ относилась к солидным опухолям.

В клинических исследованиях у больных с вновь диагностированной множественной миеломой, получающих Ревлимид, отмечено увеличение в 4 раза (7%) случаев возникновения ПОДЛ по сравнению с контрольной группой (1,8%).

Из инвазивных ПОДЛ у пациентов, получающих комбинированное лечение Ревлимидом и мелфаланом или сразу после применения высоких доз мелфалана и аутологичной трансплантации стволовых клеток, отмечены случаи острого миелоидного лейкоза, синдрома миелоидной дисплазии и солидных опухолей. Случаи развития В-клеточных опухолей (включая лимфому Ходжкина) были отмечены в клинических исследованиях, когда Ревлимид применяли после трансплантации стволовых клеток.

Риск развития ПОДЛ следует учитывать перед назначением препарата Ревлимид. Врачи должны внимательно обследовать больных с использованием стандартных диагностических методов как перед принятием решения о назначении Ревлимида, так и в течение всего периода лечения Ревлимидом. Лечение следует проводить согласно общепринятым рекомендациям.

Влияния способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Некоторые побочные действия

Ревлимида, такие как головокружение, слабость, сонливость и неясное зрение могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций. В этой связи при управлении транспортными средствами и работе с механизмами следует проявлять особую осторожность.

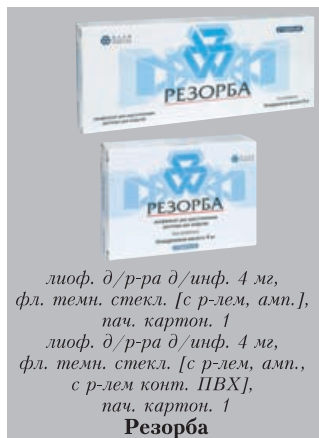
ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы 5 мг, 10 мг, 15 мг и 25 мг. По 7 капсул в контурной ячейковой упаковке (блистере из ламинированной пленки ПВХ/Ас-лар®/фольги алюминиевой). В пачке картонной 3 блистера.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

РЕЗОРБА (RESORBA)

Золедроновая кислота* 180

ЗАО «Фарм-Синтез» (Россия)



лиоф. д/р-ра д/инф. 4 мг,
фл. темн. стекл. [с р-лем, амп.],
нач. картон. 1

лиоф. д/р-ра д/инф. 4 мг,
фл. темн. стекл. [с р-лем, амп.,
с р-лем конт. ПВХ],
нач. картон. 1

Резорба

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1 фл.

активное вещество:

золедроновой кислоты
моногидрат. 4,26 мг
(соответствует золедроновой
кислоте безводной — 4 мг)

вспомогательные вещества:

d-маннитол — 220 мг; натрия цит,
рат двухводный — 27,34 мг (в пе,
речете на безводный — 24 мг)

Растворитель в ампуле:

вода для инъекций 5 мл

**Растворитель в контейнере по/
лимерном**

натрия хлорид. 9,0 г

вода для инъекций до 1 л

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизат:

лиофилизированный порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость без запаха.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Резорба относится к новому классу высокоэффективных бисфосфонатов, обладающих избирательным действием на костную ткань. Подавляет активность остеокластов, не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства костной ткани. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком родстве к минерализованной костной ткани, но точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. Обладает также прямыми противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими эффективность при костных метастазах.

In vitro установлено, что золедроновая кислота, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз клеток, оказывает непосредственное противоопухолевое действие на клетки миеломы и рака молочной железы, уменьшает риск их метастазирования. Ингибирование остеокластической резорбции костной ткани, изменяя,

свое микросреду костного мозга, приводит к снижению роста опухолевых клеток; отмечается антиангиогенная и противовоспалительная активность.

Золедроновая кислота подавляет также пролиферацию клеток эндотелия человека. При гиперкальциемии, вызванной опухолью, снижает концентрацию кальция в сыворотке крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Фармакокинетические параметры не зависят от дозы. После начала инфузии концентрация в сыворотке крови быстро увеличивается, достигая C_{max} в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации: на 10% — после 4 ч и до менее чем 1% от C_{max} — через 24 ч с дальнейшим длительным периодом низких концентраций, не превышающих 0,1% от C_{max} до повторной инфузии на 28-й день.

Связь с белками плазмы — 56%. Не подвергается метаболизму.

Выводится почками в неизмененном виде в 3 этапа: 1-й и 2-й этапы — быстрое выведение препарата из системного кровотока, с $T_{1/2}$ — 0,24 ч и 1,87 ч соответственно, и 3-й этап — длительный, с $T_{1/2}$ — 146 ч. Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. В течение первых 24 ч в моче обнаруживается 23–55%. Остальное количество препарата связывается с костной тканью, после чего происходит медленное обратное его высвобождение в системный кровоток и выведение почками; с калом выводится менее 3%. Общий клиренс — 2,54–7,54 л/ч. Он не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Увеличение длительности инфузии с 5 до 15 мин приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на AUC.

Почечный клиренс положительно коррелирует с Cl креатинина и составляет 42–108% от Cl креатинина, составляющего в среднем 55–113%. У

пациентов с тяжелой (С1 креатинина ≤ 20 мл/мин) и умеренной почечной недостаточностью (С1 креатинина от 20 до 50 мл/мин) клиренс золедроновой кислоты составляет 37 и 72% со, соответственно от значений клиренса препарата у пациентов с С1 креатинина, на ≥ 84 мл/мин.

ПОКАЗАНИЯ

- гиперкальциемия (концентрация скорректированного по альбумину сывороточного кальция ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л), индуцированная злокачественными опухолями;
- метастатическое поражение костей при злокачественных солидных опухолях и миеломная болезнь (для снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата;
- выраженная почечная недостаточность (С1 креатинина менее 30 мл/мин);
- беременность и период кормления грудью;
- детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью: нарушение функции почек; выраженная печеночная недостаточность (нет данных по применению); пациенты с бронхиальной астмой, чувствительные к ацетилсалициловой кислоте.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в, капельно, в течение не менее 15 мин.

При костных метастазах и остеолитических очагах при множественной миеломе рекомендуемая доза составляет 4 мг каждые 3–4 нед. Дополнительно рекомендуется назначать внутрь препараты, содержащие кальций, в дозе 500 мг/сут и витамин D в дозе 400 МЕ/сут.

При гиперкальциемии (концентрация кальция с коррекцией по уровню альбумина ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л), обусловленной злокачественными опухолями, рекомендуемая доза составляет 4 мг однократно. Инфузию проводят при условии адекватной гидратации пациента.

Пациенты с нарушением функции почек Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями. Решение о лечении золедроновой кислотой пациентов с выраженными нарушениями функции почек следует принимать только после тщательной оценки соотношения риск/польза. При концентрации креатинина в сыворотке крови < 400 мкмоль/л ($< 4,5$ мг/дл) коррекция режима дозирования не требуется.

Костные метастазы распространенных злокачественных опухолей и миеломная болезнь. Доза золедроновой кислоты зависит от исходного уровня С1 креатинина, рассчитанного по формуле Cockcroft-Gault. При тяжелых нарушениях функции почек (С1 креатинина < 30 мл/мин) применять золедроновую кислоту не рекомендуется.

Рекомендуемые дозы при легких или умеренных нарушениях функции почек (С1 креатинина 30–60 мл/мин) приведены ниже.

Исходное значение С1 креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты, мг
> 60	4,0

Исходное значение С _г креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты, мг
50–60	3,5
40–49	3,3
30–39	3,0

Определение концентрации сыворо, точного креатинина следует прово, дить перед введением каждой дозы препарата. При выявлении наруше, ний функции почек очередное введе, ние золедроновой кислоты следует отложить.

Нарушение функции почек определя, ется по следующим параметрам:

Для пациентов с нормальными ис, ходными значениями креатинина (<1,4 мг/дл) — повышение содержа, ния креатинина в сыворотке крови на 0,5 мг/дл.

Для пациентов с отклонениями ис, ходного уровня креатинина (>1,4 мг/дл) — повышение содержания кре, атинина в сыворотке крови на 1 мг/дл. Терапию золедроновой кислотой во, зобновляют только после того, как уровень креатинина достигнет значе, ний, превышающих исходную вели, чину не более чем на 10%, в той же дозе, которая применялась до преры, вания лечения.

Приготовление инъекционного рас, твора

Раствор готовить в асептических условиях; 4 мг растворить в 5 мл воды для инъекций, осторожно встряхи, вать до полного растворения. Полу, ченный раствор с необходимой дозой развести в 100 мл 0,9% раствора на, трия хлорида или 5% раствора декст, розы. Не использовать растворы, со, держащие кальций. Приготовленный раствор желательно использовать не, посредственно после приготовления. Неиспользованный раствор можно хранить в холодильнике при темпе, ратуре 2–8 °С не более 24 ч. Раствор, хранившийся в холодильнике, перед введением следует согреть до комнат, ной температуры.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежела, тельные реакции по органам и систе, мам перечислены ниже с указанием частоты их возникновения. Критерии частоты: очень часто — $\geq 1/10$; часто — $\geq 1/100$, $< 1/10$; иногда — $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редко — $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; очень редко — $< 1/10000$ (включая от, дельные сообщения).

Со стороны органов кроветворения: часто — анемия; иногда — тромбоци, топения, лейкопения; редко — панци, топения.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль; иногда — головокру, жение, парестезии, нарушения вкусо, вых ощущений, гипестезия, гипере, стезия, тремор, чувство тревоги, рас, стройства сна; редко — спутанность сознания.

Со стороны органов зрения: часто — конъюнктивит; иногда — размытость зрения; очень редко — увеит, эпи, склерит.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, рвота, анорексия; иногда — диарея, запор, абдоминальные боли, диспеп, сия, стоматит, сухость во рту.

Со стороны дыхательной системы: иногда — одышка, кашель.

Со стороны кожи и кожных придат, ков: иногда — зуд, сыпь (включая эри, тематозную и макулярную), повы, шенная потливость.

Со стороны костно-мышечной систе, мы: часто — боли в костях, миалгия, артралгия, генерализованные боли; иногда — мышечные судороги.

Со стороны ССС: иногда — выражен, ное повышение или снижение АД; редко — брадикардия.

Со стороны мочевыделительной систе, мы: часто — нарушения функции почек; иногда — острая почечная не, достаточность, гематурия, протеину, рия.

Со стороны иммунной системы: ино, гда — реакции повышенной чувстви, тельности; редко — ангионевротиче, ский отек.

Нарушения лабораторных показателей: очень часто — гипофосфатемия; часто — повышение сыровоточных концентраций креатинина и мочевины, гипокальциемия; иногда — гипомagneмизм, гипокалиемия; редко — гиперкалиемия, гипернатриемия.

Местные реакции: боль, раздражение, отечность, образование инфильтрата в месте введения препарата.

Прочие: часто — лихорадка, гриппо-подобный синдром (включающий общее недомогание, озноб, болезненное состояние, жар), иногда — астения, периферические отеки; боль в грудной клетке, увеличение массы тела.

При лечении пациентов бисфосфонатами, включая золедроновую кислоту, иногда отмечались случаи развития остеонекроза челюсти (обычно после экстракции зуба или другого стоматологического вмешательства).

В очень редких случаях снижение АД на фоне терапии золедроновой кислотой приводило к обмороку или циркуляторному коллапсу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В качестве растворителей нельзя использовать растворы, содержащие кальций, в частности раствор Рингера.

При одновременном применении с противоопухолевыми ЛС, диуретиками, антибиотиками, анальгетиками клинически значимых взаимодействий не отмечено.

Бисфосфонаты и аминокгликозиды оказывают однонаправленное влияние на концентрацию кальция в сыворотке крови, поэтому при их одновременном назначении повышается риск развития гипокальциемии и гипомagneмизма. При развитии гипокальциемии, гипофосфатемии или гипомagneмизма может возникнуть необходимость в кратковременном дополнительном введении соответствующих веществ. У пациентов с нелеченной гипокальциемией, как правило, имеется нарушение функции почек, поэтому необходим тщательный монито-

ринг функции почек у данной категории больных. При решении вопроса о лечении золедроновой кислотой пациенты с костными метастазами следуют принимать во внимание, что тератогенный эффект наступает через 2–3 мес после начала лечения золедроновой кислотой.

Осторожность необходима при одновременном применении золедроновой кислоты с препаратами, потенциально обладающими нефротоксическим действием. У пациентов с множественной миеломой возможно повышение риска развития нарушений функции почек при в/в введении бисфосфонатов в комбинации с талидомидом. Несмотря на то что риск выше, описанных осложнений снижается при условии введения золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение не менее 15 мин, возможность нарушения функции почек сохраняется. Отмечались случаи ухудшения функции почек, прогрессирования почечной недостаточности и возникновения необходимости в проведении гемодиализа при первом или однократном применении золедроновой кислоты.

Препарат не следует смешивать с другими ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при острой передозировке золедроновой кислоты возможны нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, изменения электролитного состава, включая концентрацию кальция, фосфатов и магния в плазме крови. При случайной передозировке пациент должен находиться под постоянным наблюдением.

Лечение: в случае возникновения гипокальциемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, показано проведение инфузий кальция глюконата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед инфузией следует убедиться в адекватной гидратации пациента. При необходимости рекомендуется введение

физиологического раствора перед, во время или после инфузии золедроновой кислоты. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения осложнений со стороны ССС.

После введения препарата необходимо постоянный контроль концентрации кальция, магния, фосфора и креатинина в сыворотке крови.

На фоне терапии золедроновой кислотой следует тщательно следить за функцией почек. К факторам риска возникновения нарушения функции почек относятся дегидратация, предшествующая почечная недостаточность, многократное введение золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксичных ЛС и слишком быстрое введение препарата.

Следует иметь в виду, что при назначении других бисфосфонатов пациентам с бронхиальной астмой, чувствительным к ацетилсалициловой кислоте, отмечались случаи бронхоспазма, однако при применении золедроновой кислоты такие случаи пока не зарегистрированы.

На фоне лечения бисфосфонатами, включая золедроновую кислоту, у онкологических больных описаны случаи развития остеонекроза челюсти, в связи с чем до начала лечения бисфосфонатами необходимо предварительно стоматологическое обследование и в случае наличия факторов риска (анемия, коагулопатии, инфекции, плохая гигиена или заболевания полости рта, сопутствующая химио- или лучевая терапия, лечение кортикостероидами) провести соответствующие профилактические процедуры. На фоне лечения золедроновой кислотой больным с факторами риска по возможности следует избегать стоматологических оперативных вмешательств.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Исследования влияния препара-

та на способность управлять транспортными средствами и работать со сложными механизмами не проводились. В случае появления побочных эффектов со стороны ЦНС рекомендуется избегать деятельности, требующей повышенного внимания и скорости психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат, содержащий 4 мг золедроновой кислоты (в пересчете на безводное вещество). Во флаконах темного нейтрального стекла вместимостью 10 мл, герметично закупоренных пробками из резины и закрытые алюминиево-пластиковыми колпачками. По 5 мл раствора (вода для инъекций) в ампулах нейтрального стекла, имеющих кольцо натяжения для вскрытия, или с точкой разлома или без нее.

По 100 мл растворителя (натрия хлорида раствор для инфузий 0,9%) в контейнерах полимерных для инфузионных растворов однократного применения с двумя стерильными портами. 1 контейнер помещают в мешок из ПЭ или ПЭ-полиамидной пленки.

По 1 фл. с препаратом и 1 ампула с растворителем (вода для инъекций) в контурной ячейковой упаковке. 1 контурная ячейковая упаковка вместе с ножом для вскрытия ампул или скарификатором ампульным в картонной пачке.

1 контурная ячейковая упаковка вместе с ножом для вскрытия ампул или скарификатором ампульным, 1 контейнер в мешке с растворителем (натрия хлорида раствор для инфузий 0,9%) в картонной пачке.

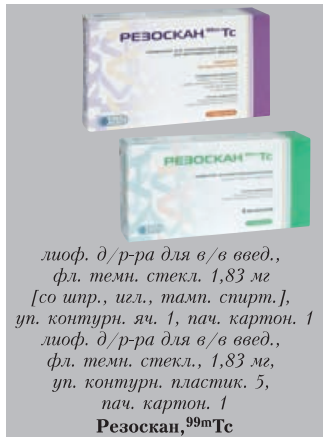
При упаковке растворителя (вода для инъекций) в импортные ампулы, имеющие кольцо натяжения для вскрытия, или в ампулы с точкой разлома, нож или скарификатор ампульный не вкладывают.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

РЕЗОСКАН, 99mTc (REZOSCAN, 99mTc)

Золедроновая кислота* 180

ЗАО «Фарм-Синтез» (Россия)



лиоф. д/р-ра для в/в введ.,
фл. темн. стекл. 1,83 мг
[со шпр., игл., тамп. спирт.],
уп. контурн. яч. 1, пач. картон. 1
лиоф. д/р-ра для в/в введ.,
фл. темн. стекл., 1,83 мг,
уп. контурн. пластик. 5,
пач. картон. 1
Резоскан, 99mTc

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1 фл.

активное вещество:

золедроновая кислота 1,5 мг

вспомогательное вещество: олова дихлорид безводный — 0,33 мг

готовый раствор 1 мл

активные вещества:

технеций-99m 185–740 МБк

золедроновой кислоты 0,3 мг

олова дихлорид безводный 0,066 мг

натрия хлорид 9 мг

вода для инъекций до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. Лиофилизат: белый или почти белый лиофилизат в виде лепешки или отдельных агрегатов, или в виде порошка.

Готовый раствор: бесцветная прозрачная жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Золедроновая кислота, меченная ^{99m}Tc, обладает высокой тропностью к костной ткани. Основное вещество лиофилизата — бисфосфонат золедроновая кислота, обладающая максимальной аффинностью к участкам повышенного метаболизма и ускоренной резорбции в костной ткани.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Исследования фармакокинетики золедроновой кислоты, меченной ^{99m}Tc, показали, что для ее распределения характерна выраженная остеотропность на фоне высокой скорости выведения из органов, тканей и всего тела. C_{max} препарата в основных органах и тканях, включая почки, наблюдается через 10 мин после введения. В мочевом пузыре C_{max} отмечается через 1 ч после введения. Максимум накопления препарата в скелете (до 40% введенной активности) наблюдается через 1–2 ч после введения. Высокое накопление препарата в скелете сохраняется до 8–12 ч наблюдения.

Золедроновая кислота, меченная ^{99m}Tc, отличается высокой скоростью выведения. Уровень активности в крови после введения не превышает 1% и уже на 4–5-й мин снижается до следовых значений. Через 1 ч после введения до 20% препарата выводится из организма с мочой, наблюдается значительное снижение уровня изотопа в почках, печени, скелетных мышцах и во всем теле.

Особенности фармакокинетики золедроновой кислоты, меченной ^{99m}Tc, отличающейся быстрой скоростью выведения, на фоне высокой аффинности к участкам повышенного метаболизма и ускоренной резорбции в костной ткани, объясняют возможность проведения остеосцинтиграфии уже через 1 ч после введения, обеспечивая качественную визуализацию скелета.

ПОКАЗАНИЯ. Выявление очагов патологической резорбции и участков

Р

повышенного метаболизма в костной ткани при различных патологических процессах в скелете:

- выявление и идентификация литических, смешанных и бластных метастазов в скелете при злокачественных опухолях различного происхождения и распространенности;
- остеомиелит, костно-суставной туберкулез, остеопороз, различные костно-суставные дегенеративные процессы, в т.ч. при артритах и артрозах различного происхождения;
- выбор специфической терапии костных поражений препаратами золедроновой кислоты и контроль эффективности лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к препарату или его компонентам;
- беременность;
- грудное вскармливание (следует воздержаться от кормления ребенка в течение 24 ч после введения препарата);
- пациенты моложе 18 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в.

Дозировка осуществляется в соответствии с задачами исследования и характером выполняемых методов, а также техническими характеристиками используемой аппаратуры. Как правило, вводимая доза составляет 5 МБк/кг.

Приготовление препарата Резоскан, ^{99m}Tc :

, 5 мл элюата из генератора технеция- ^{99m}Tc с объемной активностью 185–740 МБк/мл в асептических условиях ввести с помощью шприца во флакон с лиофилизатом, прокалывая резиновую пробку иглой;

, при необходимости предварительно провести разбавление элюата изотоническим раствором натрия хлорида до требуемой величины объемной активности;

, содержимое флакона перемешивать встряхиванием до полного растворения лиофилизата;

, препарат готов к применению через 20 мин после приготовления;

, готовый препарат, приготовленный на основе лиофилизата, содержащегося в одном флаконе, может быть использован для исследования 5 пациентов.

Методика проведения обследования

Исследование проводится с помощью гамма-камеры методом сцинтиграфии всего тела в передней и задней проекциях через 1–2 ч после введения препарата с обязательным предварительным опорожнением мочевого пузыря.

Интерпретация результатов исследования проводится путем оценки распределения препарата в скелете. Зоны патологических изменений в костной ткани характеризуются очагами гиперфиксации препарата Резоскан, ^{99m}Tc .

Лучевые нагрузки на органы и все тело пациента при использовании препарата Резоскан, ^{99m}Tc представлены в таблице.

Таблица

Лучевые нагрузки на органы и все тело пациента при использовании препарата Резоскан, ^{99m}Tc

Органы	Доза, рад/МБк
Желудок	$1,5 \cdot 10^{-4}$
Легкие	$3,8 \cdot 10^{-4}$
Красный костный мозг	$1 \cdot 10^{-3}$
Яичники	$3,6 \cdot 10^{-4}$
Семенники	$2,4 \cdot 10^{-4}$
Верхний отдел толстой кишки	$2,1 \cdot 10^{-4}$
Нижний отдел толстой кишки	$3,8 \cdot 10^{-4}$
Мочевой пузырь	$2,3 \cdot 10^{-2}$
Печень	$2,3 \cdot 10^{-4}$
Щитовидная железа	$1,5 \cdot 10^{-4}$
Молочная железа	$8,5 \cdot 10^{-5}$
Кости	$7,0 \cdot 10^{-3}$

Органы	Доза, рад/МБк
Кожа	$1,0 \cdot 10^{-4}$
Тонкая кишка	$2,4 \cdot 10^{-4}$
Почки	$1,4 \cdot 10^{-3}$
Скелетные мышцы	$2,1 \cdot 10^{-4}$
Поджелудочная железа	$2,1 \cdot 10^{-4}$
Селезенка	$1,9 \cdot 10^{-4}$
Все тело (остатки)	$2,5 \cdot 10^{-4}$
Сердце	$2,4 \cdot 10^{-4}$
Надпочечники	$2,8 \cdot 10^{-4}$
Головной мозг	$1,7 \cdot 10^{-4}$
Желчный пузырь	$1,9 \cdot 10^{-4}$
Вилочковая железа	$1,3 \cdot 10^{-4}$
Матка	$6,1 \cdot 10^{-4}$
Эффективная доза (мЗв/МБк) — 0,0016	

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В используемых дозировках взаимодействие с другими ЛС не отмечалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка препарата маловероятна в связи с тщательным контролем вводимой активности в условиях специализированного стационара.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Работа с препаратом должна проводиться в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99), «Нормами радиационной безопасности» (НРБ-99) и методическими указаниями «Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов» (МУ 2.6.1.1892-04).

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. По 1,83 мг лиофилизата во флаконах темного стекла вместимостью 10 мл, укупоренных пробками из резины и колпачками алюминиево-пластиковыми.

Упаковка 1. 1 флакон с лиофилизатом, 1 шприц однократного применения, стерильную иглу, 2 спиртовых тампона, упаковывают в контурную ячейковую упаковку. 1 контурную ячейковую упаковку (комплект) помещают в картонную пачку.

Упаковка 2. 5 флаконов с лиофилизатом, том упаковывают в контурную ячейковую упаковку. 1 контурную ячейковую упаковку помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Препарат не подлежит реализации через аптечную сеть, отпускается только по заявкам в специализированные радиационные лаборатории (отделение) лечебно-диагностических учреждений.

РУМИКОЗ® (RUMICOZ)

Итраконазол* 185

ОАО «Валента Фармацевтика»
(Россия)



капс. 100 мг,
уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 3
Румикоз®

СОСТАВ

Капсулы 1 капс.
активное вещество:
итраконазол 100 мг

Р

(пеллеты итраконазола — 0,464 г) *вспомогательные вещества*: гипс, ромеллоза; поллоксамер (лутрол); крахмал пшеничный; сахароза *капсула твердая желатиновая*: желатин; титана диоксид; краситель хинолиновый желтый; железа оксид красный; железа оксид черный; краситель желтый «Закатный»; азорубин

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Капсулы: размер №0, двух, цветные — корпус белый, крышечка розово-коричневая.

Содержимое капсул: сферические микрогранулы от светло-желтого до желтовато-бежевого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, производное триазола.

Ингибирует синтез эргостерола, являющегося важным компонентом клеточной мембраны грибов.

Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дрожжеподобных грибов и дрожжей (*Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*, *Candida spp.*, включая *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marneffei*, а также других дрожжевых и плесневых грибов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание* При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу же после еды. T_{max} в плазме — 3–4 ч после приема внутрь.

Распределение

C_{ss} итраконазола в плазме через 3–4 ч после приема препарата составляет 0,4 мкг/мл (при приеме 100 мг 1 раз в сутки), 1,1 мкг/мл (при приеме 200 мг 1 раз в сутки) и 2 мкг/мл (при

приеме 200 мг 2 раза в сутки). При длительном приеме C_{ss} достигается в течение 1–2 нед. Связывание с белками плазмы — 99,8%.

Итраконазол хорошо проникает и распределяется в тканях и органах. Концентрация препарата в легких, почках, печени, селезенке, костях, суставах, мышцах в 2–3 раза превышает соответствующую концентрацию в плазме. Накопление препарата в кератиновых тканях, особенно в коже, примерно в 4 раза превышает накопление в плазме, а скорость выведения зависит от скорости регенерации эпидермиса. В отличие от концентрации в плазме, которая не поддается обнаружению уже через 7 дней после прекращения терапии, терапевтическая концентрация в коже сохраняется в течение 2–4 нед после прекращения 4-недельного курса лечения; в слизистой оболочке влагалища — в течение 2 дней после окончания 3-дневного курса лечения в дозе 200 мг 1 раз в сутки и в течение 3 дней после окончания 1-дневного курса лечения в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Терапевтическая концентрация препарата в кератине ногтей определяется через 1 нед после начала лечения и сохраняется в течение 6 мес после завершения 3-месячного курса терапии. Итраконазол определяется также в секрете слюнных и потовых желез.

Метаболизм

Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, один из которых — гидроксипитраконазол — оказывает сравнимое с итраконазолом противогрибковое действие *in vitro*.

Выведение

Выведение из плазмы является двухфазным с конечным $T_{1/2}$ — 24–36 ч. Выведение с калом составляет от 3 до 18% дозы, почками — менее 0,03% дозы; примерно 35% дозы выделяется в виде метаболитов с мочой в течение 1 нед.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с почечной недостаточностью, а также некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом (например, СПИД, после трансплантации органов, нейтропения) биодоступность итраконазола может снижаться. У пациентов с циррозом печени биодоступность итраконазола снижена, $T_{1/2}$ увеличен.

ПОКАЗАНИЯ

- дерматомикозы;
- грибковый кератит;
- онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами и плесневыми грибами;
- системные микозы:
- системный аспергиллез и кандидоз;
- криптококкоз, включая криптококковый менингит (пациентам с иммунодефицитом и криптококкозом ЦНС Румикоз® должен назначаться только в случаях, если препараты первой линии лечения не применимы в данном случае или не эффективны);
- гистоплазмоз;
- споротрихоз;
- паракокцидиомикоз;
- бластомикоз;
- другие системные или тропические микозы;
- кандидамикозы с поражением кожи и слизистых, в т.ч. вульвовагинальный кандидоз;
- глубокие висцеральные кандидозы;
- отрубевидный лишай.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату или его компонентам;
- одновременный прием с препаратом Румикоз® следующих ЛС:
- препараты, метаболизируемые ферментом CYP3A4, которые могут увеличивать интервал QT (терфенадин, астемизол, мизоластин, цизаприд, дофетилид, хинидин, пимозид, левометадон, сертиндол);

• ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, расщепляемые ферментом CYP3A4 (симвастатин, ловастатин);

• мидазолам и триазолам (для приема внутрь);

• препараты алкалоидов спорыньи (дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин и метилэрготамин).

С осторожностью: детский возраст; тяжелая сердечная недостаточность; заболевания печени (в т.ч. сопровождающиеся печеночной недостаточностью); хроническая почечная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Беременным женщинам препарат Румикоз® следует назначать только в угрожающих жизни случаях, если ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода. При назначении в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, после еды.

Биодоступность препарата при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например у больных с нейтропенией, СПИДом или перенесших трансплантацию органов. В данных случаях может потребоваться двукратное увеличение дозы.

Онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами, плесневыми грибами. Пульс-терапия (см. табл. 2). Один курс пульс-терапии заключается в ежедневном приеме 2 капсул 2 раза в сутки (по 200 мг 2 раза в сутки) в течение 1 нед.

Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок пальцев ног рекомендуется 3 курса.

Для лечения грибковых поражений ногтевых пластинок пальцев рук рекомендуется 2 курса.

Интервал между курсами составляет 3 нед. Клинические результаты ста-

Таблица 1

Показание	Доза	Продолжительность применения, дни
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 раза в сутки 200 мг 1 раз в сутки	1 3
Отрубевидный лишай	200 мг 1 раз в сутки	7
Дерматомикозы гладкой кожи	200 мг 1 раз в сутки 100 мг 1 раз в сутки	7 15
Грибковый кератит	200 мг 1 раз в сутки	21 Возможна коррекция длительности лечения с учетом положительной динамики клинической картины
Оральный кандидоз	100 мг 1 раз в сутки	15
Поражения высококератинизированных областей кожного покрова, таких как кисти рук и стопы	200 мг 2 раза в сутки 100 мг 1 раз в сутки	7 30

Таблица 2

Локализация онихомикоза	1-я нед.	2-я нед.	3-я нед.	4-я нед.	5-я нед.	6-я нед.	7-я нед.	8-я нед.	9-я нед.
Ногтевые пластинки пальцев ног с поражением или без поражения ногтевых пластинок пальцев рук	1-й курс	Недели, свободные от приема препарата Румикоз®			2-й курс	Недели, свободные от приема препарата Румикоз®			3-й курс
Ногтевые пластинки пальцев рук	1-й курс	Недели, свободные от приема препарата Румикоз®			2-й курс	—			

новятся очевидны после окончания лечения по мере отрастания ногтей.

Поражение ногтевых пластинок пальцев ног с поражением или без поражения ногтевых пластинок пальцев рук. Непрерывное лечение — по 2 капс. в день (200 мг 1 раз в сутки) в течение 3 мес.

Выведение итраконазола из кожи и ногтевой ткани осуществляется медленнее, чем из плазмы. Таким образом, оптимальный клинический и микологический эффект достигается через 2–4 нед после окончания лечения при заболеваниях кожи и через 6–9

мес после окончания лечения заболеваний ногтей.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Со стороны ЖКТ: диспепсия, тошнота, рвота, снижение аппетита, боль в животе, диарея, запор.

Со стороны гепатобилиарной системы: обратимое повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит; очень редко — тяжелое токсическое поражение печени, в т.ч. острая печеночная недостаточность с летальным исходом.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, периферическая нейропатия.

Таблица 3
Системные микозы

Показание	Доза	Средняя продолжительность лечения	Примечание
Аспергиллез	200 мг 1 раз в сутки	2–5 мес	Рекомендуется увеличить дозу до 200 мг 2 раза в сутки в случае инвазивного или диссеминированного заболевания
Кандидоз	100–200 мг 1 раз в сутки	от 3 нед до 7 мес	
Криптококкоз (кроме менингита)	200 мг 1 раз в сутки	от 2 мес до 1 года	—
Криптококковый менингит	200 мг 2 раза в сутки	от 2 мес до 1 года	—
Гистоплазмоз	200 мг 1–2 раза в сутки	8 мес	—
Бластомикоз	100 мг 1 раз в сутки — 200 мг 2 раза в сутки	6 мес	—
Споротрихоз	100 мг 1 раз в сутки	3 мес	—
Паракокцидиомикоз	100 мг 1 раз в сутки	6 мес	—
Хромомикоз	100–200 мг 1 раз в сутки	6 мес	—

Аллергические реакции: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, редко — мультиформная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).

Со стороны кожных покровов: алопеция, светочувствительность.

Прочие: нарушения менструального цикла, гипокалиемия, отечный синдром, застойная сердечная недостаточность и отек легких, гиперкреатини-

немия, окрашивание мочи в темный цвет.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. ЛС, оказывающие влияние на абсорбцию итраконазола

Препараты, уменьшающие кислотность желудочного сока, снижают абсорбцию итраконазола.

ЛС, оказывающие влияние на метаболизм итраконазола

Итраконазол в основном расщепляется ферментом CYP3A4. При одновременном применении итраконазола с рифампицином, рифабутином, фенитоином, карбамазепином, изо니아зидом, являющимися мощными индукторами CYP3A4, биодоступность итраконазола и гидроксиитраконазола значительно снижается, что приводит к существенному уменьшению эффективности препарата. Одновременное применение Румикоза® с данными препаратами, являющимися потенциальными индукторами печеночных ферментов, не рекомендуется.

Мощные ингибиторы фермента CYP3A4 (например ритонавир, индинавир, кларитромицин, эритромицин) могут увеличивать биодоступность итраконазола.

Влияние итраконазола на метаболизм других ЛС

Итраконазол может ингибировать метаболизм препаратов, расщепляемых ферментом CYP3A4. Результатом этого может быть усиление или пролонгация их действия, в т.ч. и побочных эффектов. После прекращения лечения препаратом Румикоз® концентрация итраконазола в плазме снижается постепенно, в зависимости от дозы и длительности лечения (см. «Фармакокинетика»). Это необходимо принимать во внимание при обсуждении ингибирующего эффекта итраконазола на сопутствующие ЛС.

ЛС, назначать которые одновременно с препаратом Румикоз® не рекомендуется

ББК. В дополнение к возможному фармакокинетическому взаимодействию, связанному с общим путем метаболизма с участием фермента CYP3A4, ББК могут оказывать отрицательный инотропный эффект, который усиливается при одновременном приеме с препаратом Румикоз®.

Препараты, при одновременном назначении которых рекомендуется следить за их концентрацией в плазме, действием, побочными эффектами. При необходимости дозу этих препаратов следует уменьшить:

- пероральные антикоагулянты;
- , ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир, индинавир, саквинавир);
- , некоторые противоопухолевые препараты (алкалоиды барвинка розового, бусульфан, доцетаксел, триметрекسات);

- , ББК, расщепляемые ферментом CYP3A4 (верапамил и производные дигидропиридина);

- , некоторые иммуносупрессивные средства (циклоsporин, такролимус, сиролимус (также известный как рапамицин));

- , некоторые ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, расщепляемые ферментом CYP3A4 (аторвастатин);
- , некоторые ГКС (будесонид, дексаметазон и метилпреднизолон);

- , другие препараты: дигоксин, карбамазепин, буспирон, алфентанил, алпрозолам, бротизолам, мидазолам для в/в введения, рифабутин, эбастин, ребоксетин, цилостазол, дизопирамид, элетриптан, галофантрин, репаглинид.

Взаимодействие между итраконазолом, зидовудином и флувастатином не обнаружено.

Не отмечалось влияние итраконазола на метаболизм этинилэстрадиола и норэтистерона.

Исследования *in vitro* продемонстрировали отсутствие взаимодействия

между итраконазолом и такими ЛС, как имипрамин, пропранолол, диазепам, циметидин, индометацин, толбутамид и сульфамеразин, при связывании с белками плазмы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данные отсутствуют.

Лечение: при случайной передозировке следует провести промывание желудка в течение первого часа, при необходимости — назначение активированного угля. Итраконазол не выводится при гемодиализе. Специфический антидот препарата не существует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Женщинам детородного возраста, принимающим Румикоз®, необходимо использовать адекватные меры контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до наступления первой менструации после его завершения.

При исследовании в/в лекарственной формы итраконазола отмечалось преходящее бессимптомное уменьшение фракции выброса левого желудочка, нормализовавшееся до следующей инфузии препарата.

Обнаружено, что итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом. Сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, связанных с приемом препарата Румикоз®. Румикоз® не следует принимать пациентам с хронической сердечной недостаточностью или наличием этого заболевания в анамнезе за исключением случаев, когда возможная польза значительно превосходит потенциальный риск.

ББК могут оказывать отрицательный инотропный эффект, который может усиливать подобный эффект итраконазола; итраконазол может снижать метаболизм ББК. При одновременном приеме итраконазола и ББК необходимо соблюдать осторожность.

У пациентов с почечной недостаточностью биодоступность итраконазола может быть снижена, что может потребовать коррекцию дозы.

При пониженной кислотности же, лудка абсорбция итраконазола нарушается. Пациентам, принимающим антацидные препараты (например гидроксид алюминия), рекомендует, ся их использовать не ранее чем через 2 ч после приема препарата Румикоз®. Пациентам с ахлоргидрией или при, меняющим H₂-блокаторы гистамино, вых рецепторов или ингибиторы про, тонной помпы рекомендуется прини, мать капсулы препарата Румикоз® с кислыми напитками.

В очень редких случаях при приме, нии препарата Румикоз® развивалось тяжелое токсическое поражение пе, чени, в т.ч. случаи острой печеночной недостаточности с летальным исхо, дом. Это происходило с пациентами, у которых уже имелись заболевания печени, а также у пациентов, получа, вших другие ЛС, обладающие гепато, токсическим действием. Несколько таких случаев возникли в 1-й мес те, рапии, а некоторые — в 1-ю нед лече, ния. В связи с этим рекомендуется ре, гулярно контролировать функцию печени у больных, получающих тера, пию итраконазолом.

Лечение следует прекратить при воз, никновении нейропатии, которая мо, жет быть связана с приемом капсул препарата Румикоз®.

Нет данных о перекрестной гипер, чувствительности к итраконазолу и другим азоловым противогрибковым препаратам. Румикоз® в капсулах следует с осторожностью назначать пациентам с гиперчувствительно, стью к другим азолам.

У пациентов с нарушенным иммуни, тетом (СПИД, после трансплантации органов, нейтропения) может потре, боваться увеличение дозы препарата Румикоз®.

Влияниена способность управлять транспортными средствами и рабо, тать с механизмами. Не наблюдалось.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 100 мг. В контурной ячейковой упаковке

из пленки ПВХ и фольги алюминии, вой печатной лакированной по 5 или 6 шт. 1 упаковка по 6 шт. или 3 упаковки по 5 шт. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Сорафениб* (Sorafenib*)

Синонимы

Нексавар®: табл. п.п.о.

(Bayer Pharmaceuticals AG)..... 256

СОРБИФЕР ДУРУЛЕС (SORBIFER® DURULES®)

Железа сульфат + Аскорб
биновая кислота* 162

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)



табл. п.о., фл. темн. стекл. 30,
пач. картон. 1
Сорбифер® Дурулес®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые обо, лочкой 1 табл.

активное вещество:

железа сульфат..... 320 мг

(эквивалентно 100 мг железа II)

кислота аскорбиновая. 60 мг

вспомогательные вещества: маг, ния стеарат — 2,3 мг; повидон —

51 мг; полиэтилен порошок — 20 мг; карбомер 934Р — 9,1 мг

оболочка: гипромеллоза — 6,9 мг; макрогол 6000 — 3,1 мг; титана диоксид — 2,1 мг; железа оксид желтый — 0,4 мг; парафин твердый — 0,1 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой свет, ло-желтого цвета, с гравировкой «Z» на одной стороне, на изломе ядро серого цвета, с характерным запахом.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Железо — незаменимый компонент организма, необходимый для образования гемоглобина и протекания окислительных процессов в живых тканях. Препарат применяется для устранения дефицита железа. Технология Дурулес обеспечивает поэтапное высвобождение активного ингредиента (ионов железа) в течение длительного времени. Пластиковый матрикс таблеток Сорбифер Дурулес инертен в пищеварительном соке, но распадается под действием кишечной перистальтики, когда активный ингредиент полностью высвобождается.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Дурулес — технология, которая обеспечивает постепенное высвобождение активного вещества (ионов железа), равномерное поступление лекарственного препарата. Прием по 100 мг 2 раза в день обеспечивает на 30% большее всасывание железа из препарата Сорбифер Дурулес по сравнению с обычными препаратами железа.

Абсорбция и биодоступность железа — высокие. Железо всасывается преимущественно в двенадцатиперстной кишке и проксимальной части толстой кишки. Связь с белками плазмы — 90% и более. Депонируется в виде ферритина или гемосидерина в гепатоцитах и клетках системы фагоцитирующих макрофагов, незначительное количество — в виде миоглобина в мышцах. $T_{1/2}$ составляет 6 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- железодефицитная анемия;
- дефицит железа;
- профилактическое применение при беременности, лактации и у доношенных новорожденных.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- стеноз пищевода и/или обструктивные изменения пищеварительного тракта;
- повышенное содержание железа в организме (гемосидероз, гемохроматоз);
- нарушение утилизации железа (свинцовая анемия, сидеробластная анемия, гемолитическая анемия);
- детский возраст до 12 лет (из-за отсутствия клинических данных).

С осторожностью: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника (энтерит, дивертикулит, язвенный колит, болезнь Крона).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Сорбифер Дурулес можно применять при беременности и кормлении грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослым. Внутрь, таблетку следует проглотить целиком (нельзя делить или разжевывать) и запить не менее 0,5 стакана жидкости.

Взрослым и подросткам: по 1 табл. 1–2 раза в день. При необходимости, больным с железодефицитной анемией, дозу можно повысить до 3–4 табл. в день за 2 приема (утром и вечером) в течение 3–4 мес (до восстановления депо железа в организме).

При беременности и лактации: профилактика — по 1 табл. в день, лечебная доза — по 1 табл. 2 раза в день (утром и вечером).

Лечение следует продолжать до достижения оптимального уровня гемоглобина. Для дальнейшего пополнения депо может потребоваться про-

должение приема препарата еще в течение 2 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Тошнота, рвота, боли в животе, диарея или запор. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ может нарастать с повышением дозы от 100 до 400 мг.

Редко (<1/100) могут наблюдаться следующие побочные эффекты: язвенное поражение пищевода, стеноз пищевода, аллергические реакции (зуд, сыпь), гипертермия кожи, головная боль, головокружение, слабость.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Сорбифер Дурулес может снизить всасывание одновременно применяемых эноксацина, клодроната, грепафлоксацина, левофлоксацина, леводопы, метилдопы, пенициллина, тетрациклинов и гормонов щитовидной железы. Одновременное применение препарата Сорбифер Дурулес и антацидных препаратов, содержащих алюминия гидроксид и магния карбонат, может снизить всасывание железа. Между приемом препарата Сорбифер Дурулес и любого из этих препаратов следует выдержать максимально возможный интервал времени. Рекомендуемый минимальный интервал времени между приемами составляет 2 ч, кроме случаев приема тетрациклинов, когда минимальный интервал должен составлять 3 ч. Сорбифер Дурулес не следует сочетать со следующими препаратами: ципрофлоксацин, доксициклин, норфлоксацин и офлоксацин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* боль в животе, рвота и диарея с примесью крови, утомляемость или слабость, гипертермия, парестезии, бледность кожных покровов, холодный липкий пот, ацидоз, слабый пульс, снижение АД, сердцебиение. При тяжелой передозировке признаки периферического циркуляторного коллапса, коагулопатии, гипертермии, гипогликемии, поражения печени, почечная недостаточность, мышечные судороги и кома могут проявиться через 6–12 ч.

Лечение: в случае передозировки не, медленно обратиться к врачу. Необходимо промыть желудок, внутрь — сырое яйцо, молоко (для связывания ионов железа в ЖКТ); вводят дефероксамин. Симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Возможно потемнение кала (не имеет клинического значения).

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг + 60 мг. По 30 или 50 табл. в коричневом стеклянном флаконе с ПЭ крышечкой с контролем первого вскрытия и гармошкой-амортизатором. 1 фл. упакован в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

*Спиронолактон** (*Spironolactone**)

 *Синонимы*

Верошпирон: капс., табл.

(Gedeon Richter) 105

ТАКСОТЕР® (**TAXOTERE®**)

*Доцетаксел** 161

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

T

СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,5 мл

активное вещество:

доцетаксел (в виде доцетаксела тригидрата). 20 мг

вспомогательные вещества: полизорбат 80

состав прилагаемого раствора: 13% (весовые проценты) этанола в воде для инъекций

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 фл.



активное вещество:

доцетаксела тригидрат
(эквивалентно безвод-

ному доцетакселу) 160 мг

вспомогательные вещества: по-
лисорбат 80 — 4,32 г; этанол без-
водный — 3,16 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Концентрат для пригото-
вления раствора для инфузий, 20 мг/0,5
мл: прозрачный, маслянистый раствор
от желтого до коричневатого-желтого
цвета.

Концентрат для приготовления рас-
твора для инфузий, 160 мг/8 мл: про-
зрачный раствор от желтого до ко-
ричневатого-желтого цвета.

ПОКАЗАНИЯ

- адъювантная терапия при опера-
бельном раке молочной железы без
поражения регионарных лимфоуз-
лов в комбинации с доксорубици-
ном и циклофосфамидом у пациен-
тов, которым показано проведение
химиотерапии согласно установлен-
ным международным критериям от-
бора для первичной химиотерапии
ранних стадий рака молочной желе-
зы (при наличии одного или более

факторов высокого риска развития
рецидива: размер опухоли более 2
см, отрицательный статус эстроге-
нов и прогестероновых рецепто-
ров, высокая гистологическая сте-
пень злокачественности опухоли
(степень 2–3), возраст менее 35 лет);

- адъювантная терапия при опера-
бельном раке молочной железы с
поражением регионарных лимфо-
узлов в комбинации с доксорубици-
ном и циклофосфамидом;
- местнораспространенный или ме-
тастатический рак молочной желе-
зы (в комбинации с доксорубици-
ном в качестве первичного химио-
терапевтического лечения (1-я ли-
ния); в качестве терапии 2-й линии
— в монотерапии, при неэффектив-
ности предшествующего лечения,
включавшего в себя антрациклины
или алкилирующие средства, и в
комбинации с капецитабином, если
предшествующее лечение включало
в себя антрациклины);
- метастатический рак молочной же-
лезы с опухолевой экспрессией
HER2 в комбинации с трастузума-
бом, в случае отсутствия предше-
ствующей химиотерапии;
- неоперабельный, местнораспрост-
раненный или метастатический не-
мелкоклеточный рак легких (в ком-
бинации с цисплатином или карбо-
платином) в качестве терапии 1-й
линии или в монотерапии в качест-
ве терапии 2-й линии при неэффек-
тивности химиотерапии, основан-
ной на препаратах платины;
- метастатический рак яичников при
неэффективности предшествую-
щей терапии 1-й линии (терапия
2-й линии);
- метастатический, гормонорези-
стентный рак предстательной желе-
зы (в комбинации с преднизолоном
или преднизолоном);
- метастатический рак желудка,
включая рак зоны пищевода-же-
лудочного перехода (в комбинации

с цисплатином и 5-фторурацилом), в качестве терапии 1-й линии;

- местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (в комбинации с цисплатином и фторурацилом, индукционная терапия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- выраженные реакции повышенной чувствительности на доцетаксел или другие компоненты препарата в анамнезе;
- исходное число нейтрофилов $<1500/\text{мкл}$;
- выраженные нарушения функции печени;
- беременность и период кормления грудью;
- детский возраст до 18 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в, в виде однократной инфузии каждые 3 нед.

Для предупреждения реакций повышенной чувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости всем больным (исключая больных раком предстательной железы) до введения препарата Таксотер® проводится премедикация ГКС, например дексаметазон в дозе 16 мг/сут (по 8 мг 2 раза в день) внутрь в течение 3 дней, начиная за 1 день до введения Таксотера®. У больных раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном в дозе 8 мг за 12, 3 и 1 ч до начала введения Таксотера®. Для снижения риска развития гематологических осложнений рекомендуется профилактическое введение колонизирующего фактора (Г-КСФ).

Рак молочной железы

При адъювантной терапии больных с операбельной формой рака молочной железы рекомендуемая доза Таксотера® составляет 75 мг/м^2 через 1 ч после введения доксорубина (50 мг/м^2) и циклофосфида (500 мг/м^2) каждые 3 нед. Всего 6 циклов.

При монотерапии Таксотер® вводится в дозе 100 мг/м^2 каждые 3 нед. При комбинации с доксорубином (50 мг/м^2) или капецитабином (1250 мг/м^2 внутрь 2 раза в сутки в течение 2 нед с последующим недельным перерывом) Таксотер® вводится в дозе 75 мг/м^2 каждые 3 нед. При комбинации с трастузумабом рекомендованная доза Таксотера® составляет 100 мг/м^2 каждые 3 нед. В отношении дозы трастузумаба и способа введения препарата см. инструкцию по применению трастузумаба.

Немелкоклеточный рак легкого

Таксотер® вводится в дозе 75 мг/м^2 при монотерапии и 75 мг/м^2 в комбинации с препаратами платины каждые 3 нед. При неэффективности комбинированной терапии с препаратами платины рекомендуется монотерапия Таксотером® в дозе 75 мг/м^2 1 раз в 3 нед.

Метастатический рак яичников

Таксотер® вводится в дозе 100 мг/м^2 каждые 3 нед.

Местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи

Таксотер® вводится в дозе 75 мг/м^2 . После инфузии Таксотера® в тот же день проводится инфузия цисплатины в дозе 75 мг/м^2 в течение 1 ч, с последующей инфузией 5-фторурацила (5-ФУ) в дозе $750 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в виде 24-часовой инфузии в течение 5 дней. Этот режим назначается 1 раз в 3 нед и повторяется до 4 циклов. После курсового лечения химиотерапией назначается лучевая терапия.

Метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи

Таксотер® вводится в дозе 100 мг/м^2 каждые 3 нед.

Метастатический гормонорезистентный рак предстательной железы

Таксотер® вводится в дозе 75 мг/м^2 1 раз в 3 нед. Преднизон или преднизолон назначается внутрь по 5 мг 2 раза в день длительно на весь период курсового лечения.

Метастатический рак желудка, включая рак зоны пищеводно-желудочного перехода

Таксотер® вводится в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 нед. После инфузии Таксотера® в тот же день проводится инфузия цисплатина в дозе 75 мг/м² в течение 1–3 ч, с последующей инфузией 5-фторурацила (5-ФУ) в дозе 750 мг/м²/сут в виде 24-часовой инфузии в течение 5 дней, начиная с момента окончания инфузии цисплатина.

Обычные группы больных

Больные с нарушением функции печени. У больных с уровнем трансаминаз в плазме крови (АЛТ и/или АСТ), превышающим более чем в 2,5 раза ВГН, или ЩФ $\geq$ в 2,5×ВГН, рекомендуемая доза Таксотера® составляет 75 мг/м². У больных с повышенным уровнем билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с уровнем ЩФ $\geq$ 6×ВГН применять Таксотер® не рекомендуется. В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения Таксотера® в комбинации с другими препаратами у больных с нарушениями функции печени.

Дети. Безопасность и эффективность Таксотера® у детей изучена недостаточно. Имеется ограниченный опыт применения Таксотера® у детей.

Пожилые люди. С учетом анализа фармакокинетических данных какие-либо специальные инструкции по применению Таксотера® у пожилых людей отсутствуют. При комбинации с капецитабином у пациентов старше 60 лет рекомендуется снижение стартовой дозы капецитабина (см. инструкцию по применению капецитабина).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны органов кровообращения:* наиболее частым побочным эффектом Таксотера® является обратимая нейтропения (у пациентов, не получивших Г-КСФ), в ряде случаев сопровождающаяся лихорадкой, присоединением

инфекций, а иногда — развитием сепсиса и пневмонии. Возможно развитие тромбоцитопении и анемии. Редко возникают кровотечения, обусловленные в основном тромбоцитопенией.

Со стороны кожи: алоpecia, легкие или умеренно выраженные кожные реакции. Реже встречаются выраженные реакции, такие как сыпь, сыпь, сопровождающаяся зудом, или ограниченная эритема кожи конечностей (включая тяжелый синдром поражения ладоней и стоп) с отеком и последующей десквамацией, а также рук, лица и груди.

Аллергические реакции: задержка жидкости.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, анорексия, запор, стоматит, нарушение вкуса, эзофагит, боли в области желудка, колит, включая ишемический, энтероколит, перфорация желудка или кишечника; редко — желудочно-кишечные кровотечения, кишечная непроходимость.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия в виде легкой или умеренно выраженных парестезии, гиперестезии, дизестезии или боли, включая жжение. Двигательные нарушения характеризовались слабостью.

Со стороны CCC: нарушения сердечного ритма (синусовая тахикардия, мерцательная аритмия), сердечная недостаточность, повышение или понижение АД. Редко отмечались случаи венозной тромбоэмболии и инфаркта миокарда.

Со стороны печеночно-билиарной системы: у больных, получающих монотерапию Таксотером® в дозе 100 мг/м², повышение сывороточной активности АСТ, АЛТ, ЩФ и концентрации билирубина в сыворотке крови более чем в 2,5 раза превышающее ВГН, отмечается менее чем в 5% случаев.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия, мышечная слабость.

Реакции в месте введения: умеренно выраженные и проявляются в виде гиперпигментации, воспаления, покраснения или сухости кожи, флебитов, кровоизлияний или отека вены.

Прочие: астения, одышка.

Со стороны органов зрения: редко — слезотечение, переходящие в визуальные расстройства, генерализованные или локальные боли, включая боли в грудной клетке, не связанные с заболеваниями сердца и легких.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Основные ожидаемые проявления передозировки включают в себя подавление функции костного мозга, периферическую нейтропению и воспаление слизистых оболочек.

Лечение: В настоящее время антидот к доцетакселу неизвестен. В случае передозировки больного следует госпитализировать в специализированное отделение и тщательного контролировать функцию жизненно важных органов. Больным следует как можно скорее назначить Г-КСФ. При необходимости — симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение Таксотером® следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии в условиях специализированного стационара. Следует проводить тщательное наблюдение за клиническим анализом крови у больных, получающих терапию Таксотером®. При развитии выраженной нейтропении (<500/мкл в течение 7 дней) во время курса терапии Таксотером® рекомендуется снизить дозу препарата, а при последующих курсах или использовать адекватные симптоматические меры. Продолжить последующее лечение Таксотером® возможно после восстановления числа нейтрофилов до 1500/мкл.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таксотер® 20 мг. Концентрат для приготовления раствора для инфузий по 20 мг/0,5 мл.

Таксотер® 80 мг. Концентрат для приготовления раствора для инфузий по 80 мг/2 мл.

Таксотер® 160 мг. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл по 160 мг/8 мл.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Тиамазол* (Thiamazole*)

 Синонимы

Тирозол®; табл. п.п.о.

(Takeda Pharmaceuticals Limited

Liability Company) 345

ТИМОДЕПРЕССИН® (THYMODEPRESSIN)

Фарма Био ООО (Россия)



р-р для в/м введ. 1 мг/мл,
амп. 1 мл [с нож. амп.],
уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Тимодепрессин®

СОСТАВ

Раствор для внутримышечного введения 1 л
активное вещество:

Гамма-D-глута,
мил-D-триптофан на,
трия (Тимодепрессин®) 1 г

вспомогательные вещества: на,
трия хлорид — 9 г; натрия гидро,



спрей наз. доз. 0,5 мг/доза, 40 доз,
фл. с насос.-дозат. 5 мл, поддон 5,
нач. картон. 1

Тимодепрессин®

кисда раствор 1М — до pH 6,0–8,5;
вода для инъекций — до 1 л

**Спрей для назального при-
менения дозированный 1 л**
активное вещество:

Гамма-D-глута-
мил-D-триптофан на-
трия (Тимодепрессин®) 2,5 г
5 г

(в пересчете на сухое вещество)
вспомогательные вещества: на-
трия хлорид — 9 г; бензалкония
хлорид — 0,1 г; натрия гидроксид,
да раствор 1М — до pH 6,0–8,5;
вода для инъекций — до 1 л

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Бесцветная прозрачная
жидкость; допускается наличие ха-
рактерного запаха.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Синтети-
ческий пептид, состоящий из D-ами-
нокислот (глутаминовой кислоты и
триптофана), соединенных γ -пептид-
ной связью. Обладает иммунодепрес-
сивным действием, ингибирует реак-
ции гуморального и клеточного имму-
нитета. Обратимо снижает общее ко-
личество лимфоцитов в перифериче-
ской крови, вызывает пропорциональ-

ное снижение уровня как хелперов,
так и супрессоров. Подавляет коло-
ниеобразование и вступление стволо-
вых клеток-предшественников кро-
ветворения в S-фазу.

Тимодепрессин® уменьшает количе-
ство маркеров активации на лимфо-
цитах, подавляет пролиферацию
Т-клеток.

Препарат угнетает спонтанную выра-
ботку фактора некроза опухолей α
(ФНО- α), усиливает выработку
ИЛ-7, не влияет на выработку ИЛ-1.

Тимодепрессин® снижает острую ре-
акцию трансплантат против хозяина
(РТПХ) и на 90% снижает хрониче-
скую РТПХ при введении препарата
Тимодепрессин® донору и реципиен-
ту, способствует более быстрому и ко-
оперативному выходу клеток-пред-
шественников в пролиферативную
фазу и восстановлению лейкопоза.

Тимодепрессин® нетоксичен, эффек-
тивен в низких дозах и обладает ши-
роким терапевтическим интервалом
доз.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При па-
рентеральном введении в системный
кровооток попадает около 90% препара-
та. При интраназальном введении пре-
парата Тимодепрессин® его биодоступ-
ность составляет не менее 90%. $C_{\max}$
препарата Тимодепрессин® в систем-
ном кровотоке достигается через 5 мин
после его парентерального введения.

Всасывание

При парентеральном применении
всасывание препарата происходит в
месте инъекции. При интраназаль-
ном применении всасывание проис-
ходит со слизистых оболочек носа.

Метаболизм

Препарат метаболизируется на 70% в
печени.

Распределение

$C_{\max}$ в органах и тканях достигаются
через 15 мин после введения препара-
та. В костном мозге и печени $C_{\max}$ пре-
вышает таковую в крови в 9,5 и 3,45
раза соответственно. В плазме крови

концентрация препарата Тимодепрессин® выше в 1,5 раза, т.е. препарат преимущественно накапливается в плазме, а не в форменных элементах крови.

Выведение

При парентеральном и интраназальном введении экскреция препарата Тимодепрессин® происходит с мочой (55–59%), а также с калом (13–19%). $T_{1/2}$ составляет около 14 ч. Препарат полностью выводится в течение 24 ч и не накапливается в организме.

ПОКАЗАНИЯ. Тимодепрессин® применяется у взрослых и детей с двухлетнего возраста, используется как в монотерапии, так и в комплексном лечении и профилактике рецидивов различных аутоиммунных заболеваний:

- хронические рецидивирующие дерматозы (псориаз, пузырчатка, атопический дерматит, экзема, симптоматическое лечение Т-клеточных лимфом кожи);
- аутоиммунная патология соединительной ткани (ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания соединительной ткани; вторичный ревматоидный синдром на фоне лимфатических и других опухолей);
- гематологические заболевания (аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения, пурпура, двух- и трехростковые цитопении, в т.ч. вторичные на фоне лимфоцитарных лимфом и хронического лимфолейкоза; схема лечения подбирается индивидуально);
- цитостатическая химио- и лучевая терапия (защита и сохранение стволовых клеток и ускорение выхода из гранулоцитопении);
- профилактика отторжения трансплантата при пересадке органов и тканей;
- пересадка костного мозга (предотвращение отторжения трансплантата).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость препарата;

- неконтролируемая артериальная гипертония;
- инфекционные и вирусные заболевания в острой фазе;
- беременность;
- лактация.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/м, интраназально.

Хронические рецидивирующие дерматозы, псориаз. Тимодепрессин® вводят в/м по 1–2 мл раствора ежедневно, но в течение 7–10 дней, затем 2 дня перерыв, и вновь аналогичный по времени цикл введения. В зависимости от клинической ситуации можно проводить от 3 до 5 циклов. Повторные циклы можно проводить до 5 раз. Интраназально Тимодепрессин® назначают преимущественно в качестве поддерживающей терапии и для профилактики рецидивов, а также при лечении детей. Препарат вводят по 1–2 дозы (0,25 или 0,5 мг/доза) спреями назального в каждый носовой ход ежедневно в течение 7–10 дней, курс лечения может быть продлен после двухдневного перерыва.

У больных с генерализованной псориазированной эритродермией Тимодепрессин® назначают в/м по 2 мл раствора ежедневно в течение 14 дней, затем интраназально с одновременным доведением ГКС в средних дозах.

Атопический дерматит. Тимодепрессин® вводят в/м по 1–2 мл раствора ежедневно в течение 7–14 дней, курс лечения может быть продлен после двухдневного перерыва.

Тимодепрессин® вводят по 1–2 дозы (0,25 или 0,5 мг/доза) спреями назально в каждый носовой ход ежедневно, но в течение 7–14 дней, курс лечения может быть продлен после двухдневного перерыва.

Длительность курса при в/м и интраназальном введении и их количество определяется клинико-морфологическими особенностями заболевания.

Экзема. Тимодепрессин® вводят в/м по 1–2 мл раствора ежедневно в течение

ние 10 дней, затем 2–5 дней перерыв, и вновь повторяют аналогичный по времени цикл введения.

Препарат назначают по 1–2 дозы (0,25 или 0,5 мг/доза) спрея назального в каждый носовой ход ежедневно, но в течение 10 дней с последующим перерывом 2–5 дней и повторным десятидневным курсом.

Т-клеточные лимфомы кожи. При данном заболевании препарат вводят в/м по 2 мл раствора ежедневно 3 раза в сутки, с пятидневными курсами с перерывами на фоне средних доз ГКС (30–40 мг преднизолона).

Пузырчатка. Препарат применяют при различных разновидностях пузырчатки в комплексном лечении с ГКС. Тимодепрессин® назначают в/м по 1 мл раствора ежедневно в течение 2 нед в комплексной терапии с преднизолоном (60–80 мг/сутки). Через 7–10 дней после начала лечения суточную дозу преднизолона уменьшают на 1/3 с последующим плавным снижением дозы преднизолона (на 5 мг каждые 4–5 дней). При необходимости сохраняют поддерживающую дозу преднизолона — 5 мг в сутки.

Ревматоидный артрит. Тимодепрессин® вводят в/м по 1–3 мл раствора ежедневно в течение 7–14 дней, затем 2 раза в неделю. Курс лечения составляет 16 нед.

Препарат применяют интраназально преимущественно в качестве поддерживающей терапии и для профилактики рецидивов по 1–2 дозы (0,25 или 0,5 мг/доза) спрея назального в каждый носовой ход ежедневно в течение 7–14 дней. Затем 2 раза в неделю по 1–2 дозы. Курс лечения составляет 16 нед.

Применение после цитостатической терапии. Для уменьшения миелотоксического действия цитостатической терапии Тимодепрессин® назначают в/м ежедневно в течение 5–7 дней по 1–2 мл раствора. Введение препарата начинают за 24–48 ч до 1-го курса цитостатической химиотерапии (1-е и 2-е введение). 3-е введение произво-

дят за 12 ч до начала полихимиотерапии. В зависимости от длительности курса химиотерапии препарат про-должают вводить ежедневно по 1–2 мл раствора 1 раз в сутки. Основным показателем эффективности — количество лейкоцитов и гранулоцитов за 3 дня до начала очередного курса цитостатической терапии.

Для уменьшения миелотоксического действия цитостатической терапии Тимодепрессин® назначают интраназально ежедневно в течение 5–7 дней по 1–2 дозы спрея назального, содержащего 0,25 или 0,5 мг/доза в каждый носовой ход или дробно по 1 дозе 0,25 или 0,5 мг/доза спрея назального в один носовой ход 2–3 раза в сутки.

Введение препарата начинают за 24–48 ч до 1-го курса цитостатической химиотерапии (1-е и 2-е введение). 3-е введение производят за 12 ч до начала полихимиотерапии. Далее ежедневно 1 раз в сутки в течение 2–5 дней применяют спрей в зависимости от длительности курса химиотерапии. Основным показателем эффективности — количество лейкоцитов и гранулоцитов за 3 дня до начала очередного курса цитостатической терапии.

Тимодепрессин® показан для применения в/м и интраназально перед курсами полихимиотерапии, имеющих длительность не более 2 нед и перерывы не менее 2 нед. При длительных, непрерывных схемах введения цитостатиков его применение нецелесообразно.

При рецидивирующем течении первичных и вторичных аутоиммунных цитопений Тимодепрессин® рекомендуется применять в виде инъекций первые 2 курса, затем, при положительном эффекте, возможен переход на курсовое применение препарата интраназально в течение нескольких месяцев для стабилизации процесса.

При недостаточном эффекте от первых курсов применения препарата рекомендуется увеличить суточную дозу в 2–3 раза и сократить перерывы

между курсами до 7 дней. После достижения эффекта необходимо проводить поддерживающее курсовое лечение, в течение которого дозу препарата можно уменьшить, а перерыв между курсами увеличить.

При тяжелом рецидивирующем течении Тимодепрессин® назначают в сочетании с цитостатическими иммунодепрессантами, доза которых уменьшается в 2 раза, а при достижении эффекта цитостатические иммунодепрессанты отменяются.

Режим дозирования в детской практике. Детям от 2 до 12 лет Тимодепрессин® назначают в/м по 0,5–1 мл раствора для в/м введения 1 раз в сутки в течение 7–10 дней, затем перерыв 2 дня и, при необходимости, повторение курса. Возможно проведение от 1 до 5 курсов.

Детям старше 12 лет Тимодепрессин® назначают в/м по 1–2 мл раствора для инъекций 1 раз в сутки в течение 7–10 дней, затем перерыв 2 дня, затем еще 1–2 курса по 7–10 дней.

Детям от 2 до 12 лет Тимодепрессин® назначают интраназально по 1–2 дозы спрея назального, содержащего 0,25 или 0,5 мг/доза, в каждый носовой ход 1 раз в сутки в течение 7–10 дней, затем делается 2-дневный перерыв и, при необходимости, назначается повторение курса. Возможно проведение от 1 до 5 курсов.

Детям старше 12 лет Тимодепрессин® назначают интраназально по 1–2 дозы 0,25 или 0,5 мг/доза спрея назального в каждый носовой ход 1 раз в сутки в течение 7–10 дней, затем перерыв 2 дня, затем еще 1–2 курса по 7–10 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. После второго курса лечения Тимодепрессин® возможно транзитное снижение количества лейкоцитов с сохранением лейкоцитарной формулы периферической крови. Аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не рекомендуется назначать одновременно с препаратом, оказывающими иммуностимулирующее действие.

При совместном применении с цитостатиками Тимодепрессин® не уменьшает их противоопухолевое действие.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки при применении препарата неизвестны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Применение препарата Тимодепрессин®, как и других иммунодепрессантов, предрасполагает к обострению латентных бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций. При первых клинических проявлениях инфекционного процесса необходимо назначить соответствующую патогенетическую терапию.

При проявлении непредвиденного действия препарата необходимо обратиться к врачу.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для в/м введения, 1 мг/мл. В ампулах стеклянных по 1 мл; в упаковках контурных ячейковых по 5 шт.; в пачке картонной 1 или 2 упаковки контурных ячейковых.

Спрей назальный дозированный, 0,25 или 0,5 мг/доза. Во флаконах стеклянных, укупоренных алюминиевыми колпачками или стеклянными крышками, оснащенных насосами-дозаторами с пластиковым корпусом, форсункой и защитным колпачком, с наклеенными этикетками из бумаги писчей или этикеточной, или самоклеющимися этикетками, по 3, 5 или 10 мл; в пачке картонной 1 флакон.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ТИРОЗОЛ® (THYROZOL®)

Тиамазол* 341

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.



табл. п.о. 5 мг, бл. 10,
пач. картон. 5

Тирозол®

ядро

активное вещество:

тиамазол 5 мг

вспомогательные вещества:

кремния диоксид коллоидный — 2 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 2 мг; магния стеарат — 2 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3 мг; тальк — 6 мг; порошок целлюлозы — 10 мг; крахмал кукурузный — 20 мг; лактозы моногидрат — 200 мг

оболочка пленочная: железа оксид желтый — 0,04 мг; диметикон 100 — 0,16 мг; макрогол 400 — 0,49 мг; титана диоксид — 1,43 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3,21 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

ядро

активное вещество:

тиамазол 10 мг

вспомогательные вещества:

кремния диоксид коллоидный — 2 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 2 мг; магния стеарат — 2 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3 мг; тальк — 6 мг; порошок целлюлозы — 10 мг; крахмал кукурузный — 20 мг; лактозы моногидрат — 195 мг

оболочка пленочная: железа оксид желтый — 0,54 мг; железа оксид красный — 0,004 мг; диметикон 100 — 0,16 мг; макрогол 400 — 0,79 мг; титана диоксид — 0,89 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3,21 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Тирозол®, 5 мг:

светло-желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с рисками с обеих сторон.

Тирозол®, 10 мг: серо-оранжевые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с рисками с обеих сторон.

Вид на изломе: белая или почти белая масса.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Нарушает синтез гормонов щитовидной железы, блокируя фермент пероксидазу, участвующую в йодировании тиронина в щитовидной железе с образованием трийод- и тетраiodтиронина. Это свойство позволяет проводить симптоматическую терапию тиреотоксикоза, за исключением случаев развития тиреотоксикоза вследствие высвобождения гормонов после разрушения клеток щитовидной железы (после лечения радиоактивным йодом или при тиреоидите). Тирозол® не влияет на процесс высвобождения синтезированных тиронинов из фолликулов щитовидной железы. Этим объясняется латентный период различной продолжительности, который может предшествовать нормализации уровня T_3 и T_4 в плазме крови, т.е. улучшению клинической картины.

Снижает основной обмен, ускоряет выведение из щитовидной железы йодидов, повышает реципрокную активацию синтеза и выделения гипотиреотропного гормона, что может сопровождаться некоторой гипоплазией щитовидной железы.

Продолжительность действия одно,кратно принятой дозы составляет почти 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Тирозол® при приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается. $C_{\max}$ в плазме достигается в течение 0,4–1,2 ч. С белками плазмы крови практически не связывается. Тирозол® кумулирует в щитовидной железе, где медленно метаболизируется. Небольшие количества тиамазола обнаруживаются в грудном молоке. $T_{1/2}$ — около 3–6 ч, при печеночной недостаточности он увеличивается. Не выявлена зависимость кинетики от функционального состояния щитовидной железы. Метаболизм препарата Тирозол® осуществляется в почках и печени, выведение препарата осуществляется почками и с желчью. Почками выводится 70% Тирозола® в течение 24 ч, причем 7–12% — в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- тиреотоксикоз;
- подготовка к хирургическому лечению тиреотоксикоза;
- подготовка к лечению тиреотоксикоза радиоактивным йодом;
- терапия в латентный период действия радиоактивного йода (провождение с начала действия радиоактивного йода — в течение 4–6 мес);
- длительная поддерживающая терапия тиреотоксикоза, когда в связи с общим состоянием или по индивидуальным причинам невозможно выполнить радикальное лечение (в исключительных случаях);
- профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств), при наличии латентного тиреотоксикоза, автономных аденом или тиреотоксикоза в анамнезе.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к тиамазолу и производным тиомочевинной группы;



табл. п.о. 10 мг, бл. 10,
пач. картон. 5

Тирозол®

вины или любому другому компоненту препарата;

- агранулоцитоз во время ранее проводившейся терапии карбимазолом или тиамазолом;
- гранулоцитопения (в т.ч. в анамнезе);
- холестаз перед началом лечения;
- терапия тиамазолом в комбинации с левотироксином во время беременности;
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (содержит лактозу).

С осторожностью: зоб очень больших размеров с сужением трахеи (только кратковременное лечение в период подготовки к операции); печеночная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Отсутствие лечения гиперфункции щитовидной железы во время беременности может приводить к серьезным осложнениям, таким как преждевременные роды, пороки раз-

вития плода. Тем не менее, гипотиреоз, вызванный лечением неадекватными дозами, может привести к невынашиванию беременности.

Тиамазол проникает через плацентарный барьер и в крови плода может достигать такой же концентрации, что и у матери. В связи с этим, при беременности препарат должен назначаться после полной оценки пользы и риска его применения в минимально эффективной дозе (до 10 мг/сут) без дополнительного приема левотироксина.

Дозы тиамазола, значительно превышающие рекомендованные, могут вызывать образование зоба и гипотиреоз у плода, а также пониженную массу тела при рождении.

В период лактации лечение тиреотоксикоза препаратом Тирозол® при необходимости может быть продолжено. Так как тиамазол проникает в грудное молоко и может достигать в нем концентрации, соответствующей уровню его в крови у матери, у новорожденного возможно развитие гипотиреоза.

Необходимо регулярно контролировать функцию щитовидной железы у новорожденных.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, после еды, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости.

Суточную дозу назначают в один прием или разделяют на 2–3 разовые дозы. В начале лечения разовые дозы применяются в течение дня в строго определенное время.

Поддерживающую дозу следует принимать в 1 прием после завтрака.

Тиреотоксикоз: в зависимости от тяжести заболевания — 20–40 мг/сут Тирозола® в течение 3–6 нед. После нормализации функции щитовидной железы (обычно через 3–8 нед) переходят на прием поддерживающей дозы 5–20 мг/сут. С этого времени рекомендуется дополнительный прием левотироксина.

При подготовке к хирургическому лечению тиреотоксикоза: назначают 20–40 мг/сут до достижения эутиреоза, идного состояния. С этого времени рекомендуется дополнительный прием левотироксина.

С целью сокращения времени, необходимого для подготовки к операции, дополнительно назначают β-адреноблокаторы и препараты йода.

При подготовке к лечению радиоактивным йодом: 20–40 мг/сут до достижения эутиреоидного состояния.

Терапия в латентный период действия радиоактивного йода: в зависимости от тяжести заболевания — по 5–20 мг до наступления действия радиоактивного йода (4–6 мес).

Длительная тиреостатическая поддерживающая терапия: 1,25; 2,5; 10 мг/сут с дополнительным приемом небольших доз левотироксина. При лечении тиреотоксикоза длительность терапии составляет от 1,5 до 2 лет.

Профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств) при наличии латентного тиреотоксикоза, автономных аденом или тиреотоксикоза в анамнезе: 10–20 мг/сут Тирозола® и 1 г калия перхлората в день в течение 8–10 дней перед приемом йодсодержащих средств.

Дозировка у детей. Не рекомендован к применению у детей от рождения до 2 лет. Детям от 3 до 17 лет препарат Тирозол® назначают в начальной дозе — по 0,3–0,5 мг/кг ежедневно; максимально рекомендованная доза для детей с массой тела более 80 кг — 40 мг/сут.

Поддерживающая доза — по 0,2–0,3 мг/кг, при необходимости до, дополнительно назначают левотироксин.

Дозировка у беременных. Беременным назначают в максимально низких дозах: разовая доза — 2,5 мг, суточная — 10 мг.

При печеночной недостаточности назначают минимально эффективную

дозу препарата под тщательным врачебным контролем.

При лечении тиреотоксикоза длительность терапии составляет от 1,5 до 2 лет.

При подготовке к операции пациент с тиреотоксикозом лечение препаратом проводится до достижения эутиреоидного состояния в течение 3–4 нед до запланированного дня операции (в отдельных случаях — длительнее) и заканчивается за день до нее.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом.

Очень часто — $\geq 1/10$; часто — $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто — $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редко — $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; очень редко — $1/10\,000$.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: нечасто — агранулоцитоз. Его симптомы (см. «Особые указания») могут появиться даже спустя недели и месяцы после начала лечения и привести к необходимости отмены препарата; очень редко — генерализованная лимфаденопатия, тромбоцитопения, панцитопения.

Со стороны эндокринной системы: очень редко — инсулиновый аутоиммунный синдром с гипогликемией.

Со стороны нервной системы: редко — обратимое изменение вкусовых ощущений, головокружение; очень редко — неврит, полинейропатия.

Со стороны ЖКТ: очень редко — увеличение слюнных желез, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — холестатическая желтуха и токсический гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — аллергические кожные реакции (зуд, покраснение, высыпания); очень редко — генерализованные высыпания на коже, алоpecia, волчаночноподобный синдром.

Со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани: часто — медлен-

но прогрессирующая артралгия без клинических признаков артрита.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения: редко — повышение температуры, слабость, увеличение массы тела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При назначении препарата после применения йода, содержащих рентгеноконтрастных средств в высокой дозе возможно ослабление действия Тирозола®.

Недостаток йода повышает действие Тирозола®.

У пациентов, принимающих Тирозол® для лечения тиреотоксикоза, после достижения эутиреоидного состояния, т.е. нормализации содержания гормонов щитовидной железы в сыворотке крови, может возникнуть необходимость уменьшения принимаемых доз сердечных гликозидов (дигоксина и дигитоксина), аминофиллина, а также увеличения принимаемых доз варфарина и других антикоагулянтов — производных кумарина и индандиола (фармакодинамическое взаимодействие).

Препараты лития, β -адреноблокаторы, резерпин, амиодарон повышают эффект тиамазола (требуется коррекция дозы).

При одновременном применении с сульфаниламидами, метамизолом, нитроимидами и миелотоксическими ЛС повышается риск развития лейкопении.

Лейкоген и фолиевая кислота при одновременном применении с тиамазолом уменьшают риск развития лейкопении.

Гентамицин усиливает антиэутиреоидное действие тиамазола.

Данных о влиянии других ЛС на фармакокинетику и фармакодинамику препарата нет. Однако следует иметь в виду, что при тиреотоксикозе ускоряется метаболизм и элиминация веществ. Поэтому в ряде случаев необходимо корректировать дозу других препаратов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при длительном приеме высоких доз препарата возможно развитие субклинического и клинического гипотиреоза, а также увеличение размеров щитовидной железы вследствие повышения уровня ТТГ. Этого можно избежать путем снижения дозы препарата до достижения состояния эутиреоза или, если это необходимо, — дополнительным назначением препаратов левотироксина. Как правило, после отмены препарата Тирозол® наблюдается спонтанное восстановление функции щитовидной железы. Прием очень высоких доз тиамазола (около 120 мг/сут) может приводить к развитию миелотоксических эффектов. Такие дозы препарата должны применяться только по специальным показаниям (тяжелые формы заболевания, тиреотоксический криз).

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, симптоматическая терапия, при необходимости — перевод на антигипотиреотический препарат другой группы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентам со значительным увеличением щитовидной железы, суживающей просвет трахеи, Тирозол® назначают кратко, временно в комбинации с левотироксинем натрия, т.к. при длительном применении возможно увеличение зоба и еще большее сдавление трахеи. Необходимо проводить тщательное наблюдение за пациентом (контроль уровня ТТГ, трахеального просвета). В период лечения препаратом необходимо регулярный контроль картины периферической крови.

Тиамазол и производные тиомочевины могут снижать чувствительность ткани щитовидной железы к лучевой терапии. Если во время лечения препаратом внезапно появляются боли в горле, затрудненное глотание, повышение температуры тела, признаки стоматита или фурункулез (возможные симптомы агранулоцитоза) сле-

дует прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

При появлении во время лечения подкожных кровоизлияний или кровоотечений неясного генеза, генерализованной кожной сыпи и зуда, упорной тошноты или рвоты, желтухи, сильных эпигастриальных болей и выраженной слабости требуется отмена препарата. В случае раннего прекращения лечения возможен рецидив заболевания. Появление или ухудшение течения эндокринной офтальмопатии не является побочным действием лечения препаратом Тирозол®, проводимого должным образом. В редких случаях после окончания лечения может возникнуть поздний гипотиреоз, который не является побочным действием препарата, а связан с воспалительными и деструктивными процессами в ткани щитовидной железы, протекающими в рамках основного заболевания.

Влияние способности управлять транспортными средствами и механизмами. Тиамазол не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг.* По 10 или 25 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. По 2, 4, 5 или 10 блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ТРАУМЕЛЬ® С (TRAUMEEL® S)

Heel (Германия)

СОСТАВ

★ Капли для приема

внутрь гомеопатические. 1 фл.
для приготовления 100 г требуется
активные вещества:

Arnica montana (Арника)

(арника монтана (арника)

ка) D2. 5 г



мазь д/наружн. прим. гомеопат.,
туба 50 г, пач. картон. 1

Траумель® С

Calendula officinalis
(*Calendula*) (календула
официnalis (кален-
дула) D2 5 г

Hamamelis virginiana
(*Hamamelis*) (гамамелис
виргиниана (гамаме-
лис) D2 5 г

Achillea millefolium
(*Millefolium*) (ахиллея
миллефолиум (милле,
фолиум) D3 5 г

Atropa belladonna
(*Belladonna*) (атропа
белладонна (белладон,
на) D4 25 г

Aconitum napellus
(*Aconitum*) (аконитум
напеллус (аконитум)
D3 10 г

Mercurius solubilis
Hahnemannii (меркуриус
солюбилис Ганемани)
D8 10 г

Hepar sulfuris (*Hepar*
sulfuris calcareum) (ге,
пар сульфурис (гепар
сульфурис калкареум)
D8 10 г

Chamomilla recutita
(*Chamomilla*) (хамомил,
ла рекутита (хамомил,
ла) D3 8 г

Symphytum officinale
(*Symphytum*) (симфи,
тум официнале (сим,
фитум) D8 8 г

Bellis perennis (беллис
переннис) D2 2 г

Echinacea (эхинацея)
D2 2 г

Echinacea purpurea (эхи,
нацея пурпурея) D2 2 г

Hypericum perforatum
(*Hypericum*) (гипери,
кум перфоратум (гипе,
рикум) D2 1 г

этанол около 35
об.%

✳ **Мазь для наружного
применения гомеопатиче-
ская 1 туба**
для приготовления 100 г требует-
ся

активные вещества:

Arnica montana (*Arnica*)
(арника монтана (арни-
ка) D2 1,5 г

Calendula officinalis
(*Calendula*) (календула
официnalis (кален,
дула) 0,45 г

Hamamelis virginiana
(*Hamamelis*) (гамамелис
виргиниана (гамаме,
лис) 0,45 г

Echinacea (эхинацея) 0,15 г

Echinacea purpurea (эхи,
нацея пурпурея) 0,15 г

Chamomilla recutita
(*Chamomilla*) (хамомил,
ла рекутита (хамомил,
ла) 0,15 г

Symphytum officinale
(*Symphytum*) (симфи,
тум официнале (сим,
фитум) D4 0,1 г

Bellis perennis (беллис
переннис) 0,1 г

T

Hypericum perforatum
(*Hypericum*) (гипери,
кум перфоратум (гипе,
рикум) D6 0,09 г

Achillea millefolium
(*Millefolium*) (ахиллея
миллефоллум (милле,
фолиум) 0,09 г

Atropa belladonna
(*Belladonna*) (атропа
белладонна (белладон,
на) D1 0,05 г

Aconitum napellus
(*Aconitum*) (аконитум
напеллус (аконитум)
D1 0,05 г

Mercurius solubilis
Hahnemannii (меркуриус
солюбилис Ганемани)
D6 0,04 г

Hepar sulfuris (*Hepar*
sulfuris calcareum) (ге-
пар сульфурис (гепар
сульфурис калкареум)
D6 0,025 г

вспомогательные вещества: гид-
рофильная основа, стабилизиро-
ванная 13,8% (по объему) этано-
лом

состав гидрофильной основы:
эмульгирующий цетилстеарило-
вый спирт — 8,007 г; жидкий па-
рафин — 9,342 г; белый вазелин —
9,342 г; вода — 60,579 г; этанол
96% (по объему) — 9,335 г.

Раствор для внутримышечного введения 1 ам-
(2,2 мл)

активные вещества:
Arnica montana (*Arnica*)
(арника монтана (арни,
ка) D2 2,2 мкл

Calendula officinalis
(*Calendula*) (календула
официналис (кален,
дула) 2,2 мкл

Hamamelis virginiana
(*Hamamelis*) (гамамелис
виргиниана (гамаме,
лис) D1 0,22 мкл

Achillea millefolium
(*Millefolium*) (ахиллея
миллефоллум (милле,
фолиум) D3 2,2 мкл

Atropa belladonna
(*Belladonna*) (атропа
белладонна (белладон,
на) D2 2,2 мкл

Aconitum napellus
(*Aconitum*) (аконитум
напеллус (аконитум)
D2 1,32 мкл

Mercurius solubilis
Hahnemannii (меркуриус
солюбилис Ганемани)
D6 1,1 мкл

Hepar sulfuris (*Hepar*
sulfuris calcareum) (ге,
пар сульфурис (гепар
сульфурис калкареум)
D6 2,2 мкл

Chamomilla recutita
(*Chamomilla*) (хамомил-
ла рекутита (хамомил-
ла) D3 2,2 мкл

Symphytum officinale
(*Symphytum*) (симфи-
тум официнале (сим-
фитум) D6 2,2 мкл

Bellis perennis (беллис
переннис) D2 1,1 мкл

Echinacea (эхинацея) D2 0,55 мкл

Echinacea purpurea (эхи,
нацея пурпурея) D2 ... 0,55 мкл

Hypericum perforatum
(*Hypericum*) (гипери,
кум перфоратум (гипе,
рикум) D2 0,66 мкл

вспомогательные вещества: на-
трия хлорид для установления
изотонии — около 9 мг/мл; вода
для инъекций — до 2,2 мл

✱ **Таблетки для рассасывания гомеопатические** ... 1 табл.
активные вещества:
Arnica montana (*Arnica*)
(арника монтана (арни,
ка) D2 15 мг

Calendula officinalis
(*Calendula*) (календула
официналис (кален,
дула) 15 мг

<i>Hamamelis virginiana</i> (<i>Hamamelis</i>) (гамамелис виргиниана (гамаме, лис) D2	15 мг
<i>Achillea millefolium</i> (<i>Millefolium</i>) (ахиллея миллефолиум (милле, фолиум) D3	15 мг
<i>Atropa belladonna</i> (<i>Belladonna</i>) (атропа белладонна (белладон, на) D4	75 мг
<i>Aconitum napellus</i> (<i>Aconitum</i>) (аконитум на, пеллус (аконитум) D3 ..	30 мг
<i>Mercurius solubilis</i> <i>Hahnemannii</i> (меркуриус солюбилис Ганемани) D8	30 мг
<i>Hepar sulfuris Hepar</i> <i>sulfuris calcareum</i> (гепар сульфурис (гепар суль- фурис калкареум) D8.	30 мг
<i>Chamomilla recutita</i> (<i>Chamomilla</i>) (хамомил- ла рекутита (хамомил- ла) D3	24 мг
<i>Symphytum officinale</i> (<i>Symphytum</i>) (симфи- тум официнале (сим- фитум) D8	24 мг
<i>Bellis perennis</i> (беллис переннис) D2	6 мг
<i>Echinacea</i> (эхинацея) D2	6 мг
<i>Echinacea purpurea</i> (эхи, нацея пурпурея) D2	6 мг
<i>Hypericum perforatum</i> (<i>Hypericum</i>) (гипери, кум перфоратум (гипе, рикум) D2	3 мг
<i>вспомогательные вещества:</i> маг, ния стеарат — 1,5 мг; лактоза — до получения таблетки массой 0,302 г	

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Капли для приема внутрь

гомеопатические: прозрачная бесцвет,
ная или светло-желтого цвета жид,
кость с запахом этанола.

Мазь для наружного применения го-
меопатическая: от белого до желтова,
то- или розовато-белого цвета, со сла,

бым характерным запахом; не должно
ощущаться прогорклого запаха.

Раствор для внутримышечного и око-
лосуставного введения: бесцветная
прозрачная жидкость без запаха.

Таблетки подъязычные гомеопатиче-
ские: круглые, плоскоцилиндриче,
ской формы, с фаской, белого или
желтовато-белого цвета, иногда с
желтыми, оранжевыми или серыми
вкраплениями. Запах практически
отсутствует.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Много,
компонентный гомеопатический пре,
парат, действие которого обусловлено
компонентами, входящими в его со,
став.

ПОКАЗАНИЯ. Для всех лекарствен-
ных форм

В комплексной терапии воспалитель-
ных заболеваний различных органов
и тканей:

- опорно-двигательный аппарат (тен-
довагинит, бурсит, стилоидит, эпи-
кондилит, периартрит);
- посттравматические состояния
(отек мягких тканей после опера-
ции, вывихи, растяжения).

Дополнительно для раствора для
внутримышечного и околосуставного
введения гомеопатического

- артроз;
- переломы костей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Для всех
лекарственных форм

- повышенная индивидуальная чув,
ствительность к компонентам пре,
парата (известная повышенная чув,
ствительность к тысячелистнику
обыкновенному, ромашке аптеч,
ной, ноготкам лекарственным, мар,
гаритке многолетней, эхинацее, ар,
нике горной или иным растениям
семейства сложноцветных);
- туберкулез;
- лейкоз;
- коллагеноз;
- рассеянный склероз;
- аутоиммунные заболевания, в
т.ч. СПИД, ВИЧ-инфекция;

Т

- детский возраст до 12 лет (в связи с недостаточностью клинических данных) — для таблеток для рассасывания, раствора для в/м и около, суставного введения и капель для приема внутрь.
- детский возраст до 3 лет (в связи с недостаточностью клинических данных) — для мази для наружного применения гомеопатической.

Дополнительно для таблеток для рассасывания гомеопатических

- недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Дополнительно для капель для приема внутрь гомеопатических

С осторожностью: заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма и заболевания головного мозга.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Применение препарата возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. Необходима консультация врача.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Капли для приема внутрь гомеопатические. Внутрь, за 15 мин до еды по 10 капель (предварительно разводят в 1 ч.ложке воды и перед проглатыванием держат во рту 1–2 мин) 3 раза в день, при отеках мягких тканей — по 30 капель 3 раза в день. Курс лечения: при посттравматических состояниях — 2 нед и более; при воспалительных заболеваниях — не менее 3–4 нед.

Мазь для наружного применения гомеопатическая. Местно, если не прописано иначе, детям от 3 лет и взрослым достаточное количество мази на, носят тонким слоем на кожу болезненных областей тела и втирают легкими движениями 2–3 раза в день. Возможно наложение мажевой повязки. Курс лечения при посттравматических состояниях — 2 нед и более; при воспалительных заболеваниях — не менее 3–4 нед.

Раствор для внутримышечного и околоуставного введения. В/м, околоуставно: по 1–2 амп. 1–3 раза в неделю. Курс лечения — 4–5 нед. Кратность применения и длительность курса назначает врач.

Примечание: рекомендуется однократный прием нескольких лекарственных форм препарата (например таблетки или капли вместе с мазью и инъекциями).

Вскрытие ампулы

Цветная точка должна находиться сверху. Находящееся в головке ампулы содержимое следует стряхнуть с помощью легкого постукивания. После этого отломить верхнюю часть ампулы путем нажатия в цветной точке.

Таблетки подязычные гомеопатические. Сублингвально: обычно по 1 табл. 3 раза в день за 15 мин до еды, таблетку держат во рту до полного рассасывания. Курс лечения: при вывихах и растяжениях — 2 нед и более; при воспалительных заболеваниях — не менее 3–4 нед. Применение препарата более 8 нед возможно после консультации с врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Для таблеток для рассасывания гомеопатических, раствора для внутримышечного и околоуставного введения и капель для приема внутрь гомеопатических

Возможны аллергические реакции. В редких случаях возможно повышение слюноотделения после приема препарата. При развитии побочных явлений необходимо прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

Для мази для наружного применения гомеопатической

При применении мази в отдельных случаях могут наблюдаться реакции повышенной чувствительности (кожные аллергические реакции). При обнаружении побочных эффектов, в т.ч. не описанных в инструкции, следует прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

Дополнительно для раствора для внутримышечного и околосуставного введения. Очень редко — появление красноты, припухлости, зуда в месте инъекции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Применение гомеопатических препаратов не исключает лечение другими ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки до настоящего времени не были зарегистрированы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Для всех лекарственных форм

При приеме гомеопатических ЛС могут временно обостряться имеющиеся симптомы (первичное ухудшение). В этом случае следует прервать прием препарата и обратиться к лечащему врачу. При появлении побочных эффектов, не описанных в инструкции по медицинскому применению, следует сообщить об этом врачу или фармацевту.

Для повышения эффективности лечения рекомендуется прием различных лекарственных форм препарата, например мази и капель или таблеток и раствора для инъекций.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Не влияет.

Для капель для приема внутрь гомеопатических

Максимальная разовая доза препарата (30 капель) содержит около 0,49 г абсолютного спирта этилового (эта, нола), максимальная суточная доза препарата (90 капель) — около 1,47 г абсолютного спирта этилового (эта, нола).

Препарат в виде капель и мази необходимо беречь от перегрева.

Флакон и тубу следует закрывать сразу после приема препарата.

Дополнительно для таблеток для рассасывания гомеопатических

Информация для больных сахарным диабетом: содержание углеводов в 1 табл. препарата соответствует 0,025 ХЕ.

Необходимо беречь от влажности. Пенал закрывать сразу после применения препарата.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капли для приема внутрь гомеопатические. По 30 мл во флаконе темного стекла гидролитического класса III со встроенной капельницей из ПЭ и навинчивающейся крышечкой с контролем первого вскрытия из полипропилена. Каждый флакон помещают в пачку картонную.

Мазь для наружного применения гомеопатическая. По 50 г в тубе из алюминия с завинчивающимся колпачком из полипропилена. Каждую тубу помещают в пачку картонную.

Раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатический. По 2,2 мл в ампулах бесцветного стекла гидролитического класса I. На каждую ампулу нанесены насечка и цветная точка. По 5 ампул укладывают в открытую пластиковую контурную ячейковую упаковку. По 1 или 20 открытых пластиковых контурных ячейковых упаковок помещают в пачку картонную.

Таблетки для рассасывания гомеопатические. По 50 или 250 табл. в белых пеналах из полипропилена с крышками из полипропилена. На каждый пенал наклеивают этикетку и помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

Капли для приема внутрь гомеопатические. Без рецепта.

Мазь для наружного применения гомеопатическая. Без рецепта.

Раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатический. По рецепту.

Таблетки для рассасывания гомеопатические. Без рецепта.

Улипристал*
(Ulipristal*)

 **Синонимы**

Эсмия®: табл. (Gedeon

Richter)..... 427

**ФЕРИНЖЕКТ®
(FERINJECT®)****Железа карбоксимальто-**
зат 162

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

**СОСТАВ****Раствор для внутривен-**
ного введения **1 мл**
активное вещество:железа карбок,
симальтозат. 156–208 мг
(эквивалентно содержанию же,
леза 50 мг)вспомогательные вещества: на,
трия гидроксид/хлористоводо,
родная кислота — до pH 5–7; вода
для инъекций — до 1 мл
Феринжект® поставляется как
недекстрановый (не содержащий
декстран препарат)**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ**
ФОРМЫ. Непрозрачный раствор
темно-коричневого цвета.**ФАРМАКОДИНАМИКА.** Ферин,
жект®, раствор для в/в введения, со,
держит трехвалентное железо в стаби,

льной форме в виде комплекса железа, состоящего из многоядерного железа, гидроксидного ядра с углеводным ли, гандом. Из-за высокой стабильности комплекса существует только очень небольшое количество слабосвязан, ного железа (также называемого лаби, лным или свободным железом). Комплекс создан, чтобы обеспечить контролируемый источник утилизи, руемого железа для транспортирую, щих железо и депонирующих железо белков организма (трансферрин и ферритин соответственно). Клиниче, ские исследования показали, что гема, тологический ответ и заполнение депо железа происходит быстрее после в/в введения препарата Феринжект® по сравнению с принимаемыми внутрь аналогами.

Применение позитронно-эмиссион, ной томографии (ПЭТ) показало, что утилизация эритроцитами ^{59}Fe и ^{52}Fe из радиоактивно меченного препара, та Феринжект® варьировала от 61 до 99%. После 24 дней у пациентов с де, фицитом железа отмечалась утилиза, ция радиоактивно меченного железа от 91 до 99%, и у пациентов с анемией почечного генеза утилизация радио, активно меченного железа составля, ла от 61 до 84%.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. С помо, щью ПЭТ было показано, что ^{59}Fe и ^{52}Fe из препарата Феринжект® быстро выводились из крови и перемещались в костный мозг, а также депонирова, лись в печени и селезенке.

После однократного введения препа, рата в дозе от 100 до 1000 мг железа у пациентов с дефицитом железа C_{max} сывороточного железа от 37 до 333 мкг/мл достигалась спустя 15 мин — 1,21 ч после инъекции соответствен, но. V_d центральной камеры соответ, ствует объему плазмы (около 3 л).

Железо после инъекции или инфу, зии быстро выводилось из плазмы, $T_{1/2}$ варьировал от 7 до 12 ч, среднее время нахождения препарата состав,

ляло от 11 до 18 ч. Выведение железа почками незначительно.

ПОКАЗАНИЯ. Железодефицитная анемия в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- анемии, не связанные с дефицитом железа;
- симптомы перегрузки железом или нарушения утилизации железа;
- дети в возрасте до 14 лет.

С осторожностью: пациенты с нарушенной функцией печени — железо может применяться парентерально только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. Необходимо избегать парентерального применения железа у пациентов с нарушением функции печени, в случае если перегрузка железом может ускорить течение заболевания, в особенности при поздней кожной порфирии. Во избежание перегрузки железом рекомендуется тщательный мониторинг состояния железа. Отсутствуют данные по безопасному применению у пациентов с хроническим заболеванием почек, находящихся на гемодиализе и получающих однократные дозы более 200 мг железа. Необходимо с осторожностью применять парентеральное железо при острой и хронической инфекции, астме, экземе и атопической аллергии. Рекомендуется прекратить применение препарата Феринжект® у пациентов с текущей бактериемией, поэтому у пациентов с хронической инфекцией необходимо взвесить все риски и преимущества терапии.

1 мл препарата содержит до 5,5 мг натрия. Это необходимо учитывать для пациентов с натрийконтролируемой диетой. Применение препарата Феринжект® не исследовалось у детей.



р-р для в/в введ. 50 мг/мл,
фл. 10 мл, пач. картон. 1

Феринжект®

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Данные по применению препарата в период беременности отсутствуют. Применять препарат во время беременности следует только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода. Если польза от лечения препаратом Феринжект® меньше потенциального риска для плода, рекомендовано ограничиться терапией во II и III триестрах.

Имеется лишь небольшой опыт применения препарата у кормящих грудью матерей. Клинические исследования показали, что поступление железа из препарата Феринжект® в грудное молоко незначительно (менее 1%). Основываясь на ограниченных данных по кормящим грудью женщинам, маловероятно, что препарат несет опасность для детей, находящихся на грудном вскармливании.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в.

Вводить струйно или капельно и путем прямого введения в венозный участок диализной системы.



Перед вскрытием нужно осмотреть флаконы на наличие возможного осадка и повреждений. Можно использовать только однородный раствор без осадка.

Капельное введение: Феринжект® можно вводиться в/в капельно в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (до 20 мл максимального железа/кг). Нельзя назначать капельное введение 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжект®) более 1 раза в неделю. Непосредственно перед капельным введением препарат Феринжект® нужно развести стерильным 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций в соотношениях, указанных в таблице 1.

Таблица 1

Руководство по разведению препарата Феринжект® для капельной инфузии

Феринжект®, мл	Железо, мг	Стерильный 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций, мл ¹	Минимальное время введения, мин
>2 до 4	>100 до 200	50	—
>4 до 10	>200 до 500	100	6
>10 до 20	>500 до 1000	250	15

¹ Для сохранения стабильности препарата не разрешается разведение до концентрации, меньшей, чем 2 мг железа/мл (объем раствора препарата Феринжект® не учитывается).

Струйное введение: Феринжект® можно вводиться в/в струйно, в максимальной однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, но не чаще 3 раз в неделю.

Расчет дозы: кумулятивная доза препарата (в мг элементарного железа), необходимая для восстановления уровня гемоглобина (Hb) и восполнения запасов железа, рассчитывается индивидуально, в соответствии с общим дефицитом железа в организме по формуле:

Кумулятивный дефицит железа, мг = вес тела, кг × (целевой Hb* – фактический Hb), г/дл** × 2,4*** + запасное депо железа, мг****

* Целевой Hb при весе тела меньше 35 кг = 13 г/дл (соответственно 8,1 ммоль/л).

Целевой Hb при весе тела 35 кг и больше = 15 г/дл (соответственно 9,3 ммоль/л).

** Чтобы конвертировать Hb, мМ в Hb, г/дл: необходимо умножить Hb, мМ на коэффициент 1,61145.

*** Коэффициент 2,4 = 0,0034 × 0,07 × 10000, где 0,0034 — содержание железа гемоглобина примерно равно 0,34%; 0,07 — объем крови примерно равен 7% веса тела;

10000 — коэффициент преобразования: 1 г/дл = 10000 мг/л.

**** Железа депо для веса тела меньше 35 кг = 15 мг/кг веса тела; железа депо для веса тела 35 кг и больше = 500 мг.

Для пациентов ≤66 кг: вычисленная кумулятивная доза железа должна быть округлена в меньшую сторону до ближайших 100 мг.

Для пациентов >66 кг: вычисленная кумулятивная доза железа должна быть округлена в большую сторону до ближайших 100 мг.

При последующей необходимости поддержания целевого уровня Hb и других лабораторных показателей запаса железа в допустимых пределах возможно продолжение лечения препаратом Феринжект® в минимальной поддерживающей дозе.

Максимально переносимая разовая доза: адекватную кумулятивную дозу препарата необходимо рассчитывать для каждого больного индивидуально, но и ее нельзя превышать.

Применение препарата при хроническом заболевании почек, требующем проведения гемодиализа. Нельзя превышать максимальную суточную дозу в 200 мг у пациентов с хрониче-

ским заболеванием почек, требую, щим проведения гемодиализа.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Побочные эффекты по данным клинических исследований (до и после регистрации препарата, включая исследования по безопасности после регистрации препарата).* Побочные эффекты препарата Феринжект®, наблюдавшиеся у пациентов (n=6755), по данным кли,

нических исследований, суммированы в таблице 2. Самым частым побочным эффектом у пациентов при применении препарата была тошнота, которая наблюдалась с частотой >1/100, <1/10.

Спонтанные постмаркетинговые сообщения о побочных эффектах. В рамках постмаркетингового контроля применения препарата Ферин,

Таблица 2

Побочные эффекты препарата, по данным клинических исследований

Система или орган	Частота			
	Очень часто (≥1/10)	Часто (≥1/100, <1/10)	Нечасто (≥1/1000, <1/100)	Редко (≥1/10000, <1/1000)
Со стороны иммунной системы	—	—	Гиперчувствительность	Анафилактические реакции
Со стороны нервной системы	—	Головная боль, головокружение	Парестезия, извращения вкуса	—
Со стороны работы сердца	—	—	Тахикардия	—
Со стороны сосудов	—	Гипертония	Гипотония, прилив крови к лицу	—
Со стороны дыхательной системы, расстройства в области грудной клетки и средостения	—	—	Диспноэ	—
Со стороны ЖКТ	—	Тошнота	Рвота, диспепсия, боль в животе, запор, диарея	—
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	—	—	Зуд, крапивница, краснота, сыпь ¹	—
Со стороны мышечной ткани, скелета и соединительной ткани	—	—	Миалгия, боль в спине, боль в суставах, судороги мышц	—
Общие нарушения и осложнения в месте введения препарата	—	Реакции в области введения ²	Температура, слабость, боль в груди, периферические отеки, боль, озноб	Озноб, недомогание
Лабораторные исследования	—	Увеличение уровня АЛТ	Увеличение уровня АСТ, ГГТ, лактатдегидрогеназы крови, ЩФ крови	—
Со стороны метаболизма	—	Гипофосфатемия	—	—

¹ Включает следующие наиболее частые симптомы: сыпь (индивидуальная частота этого побочного эффекта оценивается как нечастая) и эритематозная сыпь, генерализованная, пятнистая, пятнисто-папулезная зудящая (индивидуальная частота всех побочных эффектов оценивается как редкая).

² Включает следующие наиболее частые симптомы: чувство жжения в месте введения, боль, кровотечение, изменение цвета, экстравазация, раздражение, реакция (индивидуальная частота всех побочных эффектов оценивается как нечастая) и парестезия (индивидуальная частота побочного эффекта оценивается как редкая).

жект® наиболее часто встречались следующие симптомы¹.

Со стороны нервной системы: потеря сознания и головокружение.

Психиатрические нарушения: страх.

Со стороны ССС: обморок, предобморочное состояние.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: ангионевротический отек, дерматит, бледность и отек лица.

Дыхательные нарушения, расстройства в области грудной клетки, средостения: бронхоспазм.

¹ Частота не определена, поскольку общее количество пациентов, принимавших препарат в условиях постмаркетинговых исследований, не может быть точно установлено.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Так же, как и любые другие парентеральные препараты железа, всасывание железа из ЖКТ уменьшается при одновременном применении препарата Феринжект® с пероральными препаратами железа, поэтому при необходимости терапия пероральными препаратами железа должна начинаться не ранее чем через 5 дней после последней инъекции препарата Феринжект®.

Фармацевтическая совместимость: препарат Феринжект® совместим только с 0,9% раствором натрия хлорида. Никакие другие внутривенные растворы и лекарственные вещества не следует вводить, поскольку существует потенциальный риск выпадения осадка и/или взаимодействия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Введение препарата Феринжект® в количестве, превышающем потребности организма, может вызывать перегрузку железом, которая проявляется симптомами гемосидероза. Определение таких показателей обмена железа, как ферритин, сыvorотки и процент насыщения трансферрина, может помочь в диагностике чрезмерного отложения железа в организме. Если аккумуляция железа вызывает угрозу по стандартной медицинской практике, может быть рассмотрено использование хе-

латирующего средства для связывания железа.

Лечение: симптоматическое, при необходимости может быть использован комплексон железа (например, дефероксамин).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат не должен применяться для в/м или п/к введения.

Каждый флакон препарата Феринжект® предназначен только для одного, кратного применения.

Препарат Феринжект® должен назначаться только тем больным, у которых диагноз анемии подтвержден соответствующими лабораторными данными.

Вводимые парентерально препараты железа могут вызывать реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, которые могут быть потенциально опасными для жизни, поэтому должны быть доступны соответствующие средства для проведения сердечно-легочной реанимации. Если во время применения препарата возникают реакции гиперчувствительности или признаки непереносимости, необходимо немедленно прекратить лечение.

Необходимо соблюдать осторожность при в/в введении препарата, чтобы не допустить проникновение препарата в околовенозное пространство, т.к. это может вызвать окрашивание тканей в месте введения в коричевый цвет. При проникновении лекарственного препарата в околовенозное пространство следует немедленно прекратить введение препарата Феринжект®.

Управление транспортным средством и работа с механизмами. Маловероятно, что Феринжект® снижает способность к вождению и управлению механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутривенного введения, 50 мг/мл: во флаконах из прозрачного бесцветного стекла (1 тип, Европейская Фармако-

пея), герметично укупоренных хлор, бутиловыми резиновыми пробками и обжатых алюминиевыми колпачками с пластиковыми вставками типа *Flip off*, по 2 мл; в пластиковом поддоне-держателе 5 фл.; в пачке картонной 1 поддон. *Раствор для внутривенного введения, 50 мг/мл:* во флаконах из прозрачного бесцветного стекла (1 тип, Европейская Фармакопея), герметично укупоренных хлорбутиловыми резиновыми пробками и обжатых алюминиевыми колпачками с пластиковыми вставками типа *Flip off*, по 10 мл; в пачке картонной 1 фл.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

ФЕРРУМ ЛЕК® (FERRUM LЕК®)

Железа (III) гидроксид полимальтозат 161

Сандоз ЗАО (Россия)



табл. жев. 100 мг, уп. контурн.
б/яч. 10, пач. картон. 3, 5
сироп 50 мг/5 мл, фл. темн.
стекл., 100 мл, [с доз. ложкой]
Феррум Лек

СОСТАВ

Таблетки жевательные . . . 1 табл.
активное вещество:
железа (III) гидроксид
полимальтозат 400 мг

(в пересчете на железо — 100 мг)
вспомогательные вещества: мак,
рогол 6000 — 37 мг; аспартам —
1,5 мг; ароматизатор шоколад,
ный — 0,6 мг; тальк — 21 мг; дек,
страты — 730 мг

Сироп 5 мл
(1 мерная
ложка)

активное вещество:

железа (III) гидроксид
полимальтозат 200 мг

(в пересчете на железо — 50 мг)

вспомогательные вещества: саха,
роза; сорбитол (раствор); метил,
парагидроксibenзоат; пропила,
рагидроксibenзоат; этанол; аро,
матизатор кремовый; натрия гид,
роксид; вода

Раствор для внутримышечного введения (водный изотонический раствор) 1 амп.
(2 мл)

активное вещество:

железо (III) в виде ком-
плекса железа (III) гид-
роксида с декстраном. . . 100 мг

вспомогательные вещества: вода
для инъекций

Примечание. Для доведения зна-
чения pH раствора используют
натрия гидроксид в виде 6 М рас-
твора или кислоту хлористоводо-
родную концентрированную

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки жевательные:
круглые плоские таблетки, темно-ко-
ричневого цвета с вкраплениями свет,
ло-коричневого цвета, с фаской.

Сироп: прозрачный раствор коричне-
вого цвета.

Раствор для внутримышечного введения: коричневый непрозрачный рас-
твор практически без видимых час-
тиц.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Таблет,
ки. Сироп. Молекулярная масса комп,
лекса настолько велика — около 50



*р-р для в/м введ. 50 мг/мл,
амп. 2 мл, уп. контурн.
пластик. 5, нач. картон. 1*
*р-р для в/м введ. 50 мг/мл,
амп. 2 мл, уп. контурн.
пластик. 10, кор. картон. 5*

Феррум Лек®

кДа — что его диффузия через слизистую оболочку ЖКТ в 40 раз медленнее, чем диффузия двухвалентного железа. Комплекс стабилен и в физиологических условиях не высвобождает ионы железа. Железо многоядерных активных зон комплекса связано в структуру, подобную структуре естественного соединения железа — ферритина. Благодаря этому сходству, железо данного комплекса абсорбируется только путем активного всасывания. Железосвязывающие белки, находящиеся на поверхности кишечника эпителия, поглощают железо (III) из комплекса посредством конъюгированного обмена лигандами. Абсорбированное железо в основном депонируется в печени, где оно связывается с ферритином. Позже в костном мозге оно включается в гемоглобин. Комплекс железа (III) гидроксид по лимфатическому пути обладает прооксидантными свойствами, присущими солям железа (II).

Раствор для внутримышечного введения. Препарат содержит железо трехвалентное в виде комплекса железа трехвалентного гидроксида с декстраном. Железо, входящее в со-

став препарата, быстро восполняет недостаток этого элемента в организме (в частности, при железодефицитных анемиях), восстанавливает содержание гемоглобина. При лечении препаратом наблюдается постепенное уменьшение как клинических симптомов (слабость, утомляемость, головокружение, тахикардия, болезненность и сухость кожных покровов), так и лабораторных показателей дефицита железа.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Таблетки.

Сироп. Исследования с использованием метода двойных изотопов (^{55}Fe и ^{59}Fe) показали, что абсорбция железа, измеряемая по уровню гемоглобина в эритроцитах, обратно пропорциональна принятой дозе (чем выше доза, тем ниже абсорбция). Существует статистически отрицательная корреляция между степенью недостаточности железа и количеством абсорбированного железа (чем выше дефицит железа, тем лучше абсорбция). В наибольшей степени железо абсорбируется в двенадцатиперстной и тощей кишках. Оставшееся (неабсорбированное) железо выводится с фекалиями. Его экскреция с отшелушивающимися клетками эпителия ЖКТ и кожи, а также с потом, желчью и мочой при близительном составляет 1 мг железа в день. У женщин во время менструации происходит дополнительная потеря железа, что необходимо принимать во внимание.

Раствор для внутримышечного введения. После в/м введения препарата железо быстро поступает в кровоток: 15% дозы — через 15 мин, 44% — через 30 мин. Биологический $T_{1/2}$ составляет 3–4 сут. Железо в комплексе с трансферрином переносится к клеткам организма, где используется для синтеза гемоглобина, миоглобина и некоторых ферментов. Комплекс гидроксидов железа (III) с декстраном достаточно велик и поэтому не выводится через почки.

ПОКАЗАНИЯ. *Таблетки. Сироп.*

- лечение латентного дефицита железа;
- лечение железодефицитной анемии;
- профилактика дефицита железа во время беременности.

Раствор для в/м введения. Лечение всех форм железодефицитных состояний, при которых необходимо быстрое восполнение запаса железа, включая следующие:

- тяжелый дефицит железа вследствие кровопотери;
- нарушение абсорбции железа в кишечнике;
- состояния, при которых лечение препаратами железа для приема внутрь неэффективно или неосуществимо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Общие для всех лекарственных форм:*

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- избыток железа в организме (гемохроматоз, гемоsiderоз);
- нарушение механизмов утилизации железа (свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия, талассемия);
- анемии, не связанные с дефицитом железа (например гемолитическая, мегалобластная, вызванная недостатком цианокобаламина).

Для раствора для в/м введения дополнительно:

- I триместр беременности;
- синдром Ослера-Рандю-Вебера;
- инфекционные болезни почек в острой стадии;
- неконтролируемый гиперпаратиреоз;
- декомпенсированный цирроз печени;
- инфекционный гепатит.

С осторожностью: бронхиальная астма; хронический полиартрит; сердечно-сосудистая недостаточность; низкая способность связывать железо и/или дефицит фолиевой кислоты; детский возраст (до 4 мес).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Таблетки. Сироп.* В ходе контролируемых исследований у беремен-

ных женщин (II, III триместры беременности) не отмечено отрицательного воздействия на организм матери и плода. Не выявлено вредного воздействия на плод при приеме препаратов в I триместре беременности.

Раствор для в/м введения. Препарат противопоказан в I триместре беременности. Во II и III триместрах и в период грудного вскармливания прием препарата возможен только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный вред для плода или младенца.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время или сразу же после еды.

Жевательные таблетки Феррум Лек® можно разжевывать или глотать целиком.

Ежедневную дозу можно поделить на несколько приемов или принять за один раз.

Сироп Феррум Лек® можно смешивать с фруктовыми или овощными соками или добавлять в детское питание.

Дозы и продолжительность лечения зависят от степени дефицита железа.

Вложенная в упаковку мерная ложка используется для точного дозирования сиропа Феррум Лек®.

Железодефицитная анемия

Длительность лечения — около 3–5 мес. После нормализации уровня гемоглобина следует продолжать прием препарата еще в течение нескольких недель, чтобы пополнить запасы железа в организме.

Дети в возрасте до года: 2,5 мл ($\frac{1}{2}$ мер,

ной ложки) — 5 мл (1 мерная ложка) сиропа Феррум Лек® в день.

Дети в возрасте от 1 до 12 лет: 5–10 мл (1–2 мерные ложки) сиропа Феррум Лек® в день.

Дети старше 12 лет, взрослые и матери, кормящие ребенка грудью: 1–3 жевательные таблетки или 10–30 мл (2–6 мерных ложек) сиропа Феррум Лек®.

Латентный дефицит железа

Продолжительность лечения состав, ляет около 1–2 мес.

Дети в возрасте от 1 до 12 лет: 2,5–5 мл (1/2–1 мерная ложка) сиропа Феррум Лек® в день.

Дети старше 12 лет, взрослые и матери, кормящие ребенка грудью: 1 табл. или 5–10 мл (1–2 мерные ложки) сиропа Феррум Лек® в день.

Беременные женщины

Железодefицитная анемия: 2–3 жевательных таблетки в день или 20–30 мл (4–6 мерных ложек) сиропа Феррум Лек®, пока не нормализуется уровень гемоглобина. После этого следует продолжать принимать по 1 жевательной таблетке или 10 мл (2 мерные ложки) сиропа в день, по крайней мере, до конца беременности для пополнения запасов железа в организме.

Латентный дефицит железа и профилактика дефицита железа: одна жевательная таблетка или 5–10 мл (1–2 мерные ложки) сиропа Феррум Лек® в день.

Суточные дозы препарата Феррум Лек® для профилактики и лечения дефицита железа в организме

	Формат препарата	Железодefицитная анемия	Латентный дефицит железа	Профилактика дефицита железа
Дети (до 1 года)	Сироп	2,5–5 мл (25–50 мг железа)	—	—
Дети 1–12 лет	Сироп	5–10 мл (50–100 мг железа)	2,5–5 мл (25–50 мг железа)	—
Дети (старше 12 лет,) взрослые, кормящие матери	Таблетки жевательные	1–3 табл.	1 табл.	—
	Сироп	10–30 мл (100–300 мг железа)	5–10 мл (50–100 мг железа)	—

	Формат препарата	Железодefицитная анемия	Латентный дефицит железа	Профилактика дефицита железа
Беременные женщины	Таблетки жевательные	2–3 табл.	1 табл.	1 табл.
	Сироп	20–30 мл (200–300 мг железа)	10 мл (100 мг железа)	5–10 мл (50–100 мг железа)

(-) В связи с тем, что для этой группы больных необходимы низкие дозы железа, не рекомендуется в этих случаях пользоваться таблетками или сиропом.

В/м (только).

Перед введением первой терапевтической дозы препарата каждому пациенту следует ввести тест-дозу, составляющую 1/4–1/2 ампл. Феррум Лек® (25–50 мг железа) для взрослого и половину суточной дозы для ребенка. При отсутствии побочных реакций в течение 15 мин можно ввести оставшуюся часть суточной дозы.

Дозы Феррум Лек® необходимо подбирать индивидуально, в соответствии с общим дефицитом железа, который рассчитывается по следующей формуле:

Общий дефицит железа = масса тела (кг) × (расчетный уровень гемоглобина (г/л) – реальный уровень гемоглобина (г/л) × 0,24) + депонированное железо (мг)

Масса тела до 35 кг: расчетный уровень гемоглобина = 130 г/л и депонированное железо = 15 мг/кг

Масса тела свыше 35 кг: расчетный уровень гемоглобина = 150 г/л и депонированное железо = 500 мг

Фактор 0,24 = $0,0034 \times 0,07 \times 1000$

(Содержание железа = 0,34%; общий объем крови = 7% массы тела; фактор 1000 = перевод из г в мг).

Пример

Масса тела пациента: 70 кг

Реальная концентрация гемоглобина: 80 г/л

Общий дефицит железа = $(150 - 80) \times 0,24 + 500 = 1700$ мг железа

Общее количество ампул Феррум Лек®, которое необходимо ввести = Общий дефицит железа (мг) / 100 мг

Расчет общего количества ампул Феррум Лек®, которое необходимо ввести, на основе реальной концентрации гемоглобина и массы тела

Масса тела, кг	Общее количество ампул Феррум Лек® для введения			
	Нб 60 г/л	Нб 75 г/л	Нб 90 г/л	Нб 105 г/л
5	1,5	1,5	1,5	1
10	3	3	2,5	2
15	5	4,5	3,5	3
20	6,5	5,5	5	4
25	8	7	6	5,5
30	9,5	8,5	7,5	6,5
35	12,5	11,5	10	9
40	13,5	12	11	9,5
45	15	13	11,5	10
50	16	14	12	10,5
55	17	15	13	11
60	18	16	13,5	11,5
65	19	16,5	14,5	12
70	20	17,5	15	12,5
75	21	18,5	16	13
80	22,5	19,5	16,5	13,5
85	23,5	20,5	17	14
90	24,5	21,5	18	14,5

Если необходимая доза Феррум Лек® превышает максимальную суточную дозу, введение препарата должно быть дробным (в течение нескольких дней).

Если спустя 1–2 нед после начала лечения гематологические параметры не меняются, следует уточнить поставленный диагноз.

Расчет общей дозы для возмещения железа вследствие кровопотери

Необходимое количество препарата для компенсации постгеморрагического железодефицита рассчитывается по следующей формуле.

Если известно количество потерянной крови: введение 200 мг в/м (2 ампл. Феррум Лек®) приводит к увеличению уровня гемоглобина, которое эквивалентно 1 единице крови (400 мл крови с содержанием гемоглобина 150 г/л).

Железо, которое следует возместить (мг) = число потерянных единиц крови $\times 200$ или необходимое число ампул Феррум Лек® = число потерянных единиц крови $\times 2$.

Если известен конечный уровень гемоглобина, необходимо использовать следующую формулу, учитывая то, что депонированное железо возмещать не нужно.

Железо, которое следует возместить (мг) = масса тела (кг) $\times$ (расчетный уровень гемоглобина (г/л) – реальный уровень гемоглобина (г/л)) $\times 0,24$.

Пациенту с массой тела 60 кг и дефицитом гемоглобина 10 г/л следует возместить 150 мг железа, что составляет 1,5 ампулы Феррум Лек®.

Стандартные дозы

Детям: 0,06 мл/кг/сут (3 мг желе, за/кг/сут).

Взрослым: 1–2 ампл. Феррум Лек® (100–200 мг железа), в зависимости от уровня гемоглобина.

Максимальные суточные дозы

Детям: 0,14 мл/кг/сут (7 мг желе, за/кг/сут).

Взрослым: 4 мл (2 ампл.) в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Таблетки. Сироп. Отмечавшиеся побочные эффекты были в основном слабыми и преходящими. В очень редких случаях возможны такие желудочно-кишечные нарушения, как ощущение переполнения и давления в эпигастраль,

ной области, тошнота, запор или диарея.

Возможно темное окрашивание стула, обусловленное выведением невоспаленного железа, не имеющее клинического значения.

Раствор для в/м введения. Артериальная гипотензия, боли в суставах, увеличение лимфатических узлов, повышение температуры тела, головная боль, головокружение, недомогание, диспепсия (тошнота, рвота); крайне редко — аллергические или анафилактические реакции. Неправильная техника введения препарата может привести к окрашиванию кожи, появлению болезненности и воспалению в месте инъекции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Таблетки. Сироп.* Взаимодействие с другими ЛС или пищевыми продуктами не выявлено.

Раствор для в/м введения. Не следует применять одновременно с пероральными железосодержащими препаратами.

Одновременный прием ингибиторов АПФ может вызвать усиление системных эффектов парентеральных препаратов железа.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Таблетки. Сироп.* **Симптомы:** при передозировке сиропа или жевательных таблеток Феррум Лек® не отмечалось признаков интоксикации или избытка железа в организме, т.к. железо из действующего вещества не присутствует в ЖКТ в свободной форме и не всасывается путем пассивной диффузии.

Раствор для в/м введения. **Симптомы:** передозировка раствора для в/м введения может приводить к острой перегрузке железом и гемосидерозу.

Лечение: симптоматическое; в качестве антидота вводится в/в медленно (15 мг/кг/ч) дефероксамин, в зависимости от тяжести передозировки, но не более 80 мг/кг/сут. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Таблетки. Сироп.* Детям в возрасте до 12 лет в связи с необходимостью назначения низких доз препарата предпочтительно назначать Феррум Лек® в форме сиропа. Ни таблетки жевательные, ни сироп Феррум Лек® не вызывают окрашивания эмали зубов.

В случаях анемии, вызванной инфекционным или злокачественным заболеванием, железо накапливается в ретикуло-эндотелиальной системе, из которой мобилизуется и утилизируется только после излечения основного заболевания.

Прием препаратов железа не влияет на результаты пробы на скрытое кровотечение (избирательна для гемоглобина).

Уведомление для диабетиков: 1 жевательная таблетка или 1 мл сиропа Феррум Лек® содержат 0,04 ХЕ.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Препарат не оказывает влияния на способность к концентрации внимания.

Раствор для в/м введения. **Применять только в условиях стационара.**

При назначении Феррум Лек® обязательно проведение лабораторных анализов: общий клинический анализ крови и определение ферритина сыворотки; необходимо исключить нарушение абсорбции железа.

Феррум Лек® предназначен только для в/м введения.

Обязательно введение глубоко в ягодичную мышцу (игла длиной 5–6 см), а также сдвигание тканей при введении иглы и сдавливание тканей после удаления иглы; вводят по очереди в правую и левую ягодичные мышцы. Вскрытую ампулу необходимо использовать немедленно.

Содержимое ампулы Феррум Лек® не следует смешивать с другими препаратами.

Лечение пероральными формами железосодержащих препаратов следует

начинать не ранее чем спустя 5 сут после последней инъекции Феррум Лек®.

При неправильном хранении препа, рата возможно выпадение осадка, ис, пользование таких ампул недопусти, мо.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки жевательные, 100 мг. По 10 табл. в стрипе из алюминиевой/полиэтиленовой фольги; по 3 или 5 стрипов в пачке картонной.

Сироп, 50 мг/5 мл. По 100 мл сиропа во флаконах темного стекла; по 1 фл. вместе с мерной ложкой в пачке картонной.

Раствор для внутримышечного введения, 50 мг/мл. По 2 мл в ампулах; по 5 или 10 амп. в блистере; по 1 блистеру (по 5 амп.) или 5 блистеров (по 10 амп.) в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Филграстим* (Filgrastim*)

Синонимы

Зарсио: р-р для в/в и п/к
введ. (Сандоз ЗАО)..... 167

ФИРМАГОН

Дегареликс* 138

Ferring Pharmaceuticals

СОСТАВ

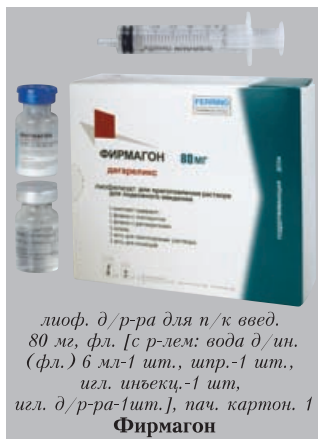
Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения..... 1 фл.

активное вещество:

дегареликс в виде аце, тата 88,2* мг
128* мг

(эквивалентно 80 или 120 мг де, гареликса соответственно)
вспомогательные вещества: ман, нитол

*Включает избыток активного вещества для обеспечения извле, каемого количества дегареликса



лиоф. д/р-ра для п/к введ.
80 мг, фл. [с р-лем: вода д/ин.
(фл.) 6 мл-1 шт., шпр.-1 шт.,
игл. инъекц.-1 шт.,
игл. д/р-ра-1шт.], пач. картон. 1
Фирмагон

80 или 120 мг соответственно (концентрации — 20 и 40 мг/мл). состав 1 фл. с растворителем: вода для инъекций 6 мл состав 1 одноразового шприца с растворителем: вода для инъекций — 4,2 мл (для дозировки 80 мг) или 3 мл (для дозировки 120 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Лиофилизат: белая или поч,

ти белая лиофилизированная масса.

Растворитель: прозрачная бесцвет,

ная жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА.

Дегареликс является селективным антагоном ГнРГ, способный конкурентно и обратимо связывать гипофизарные ГнРГ-рецепторы, резко снижая вы, свобождение гонадотропинов, ЛГ и ФСГ. Таким образом, снижается сек, реция тестостерона в семенниках. Как предстательной железы считается гормонозависимой опухолью и подда, ется лечению, направленному на сни, жение выработки мужских половых гормонов. В отличие от агонистов ГнРГ, антагонисты этого гормона не индуцируют выброс ЛГ с последую,

Ф

шей активацией выброса тестостерона, развитием опухоли и возможным симптоматическим обострением после начала лечения.

Однократное введение 240 мг дегареликса и последующая поддерживающая терапия в дозе 80 мг, проводимая в течение месяца, быстро снижает концентрацию ЛГ, ФСГ и, как следствие, тестостерона. Концентрация дигидротестостерона в плазме крови снижается, что сходным с тестостероном образом.

При введении дегареликса наблюдается снижение содержания тестостерона и поддержание его концентрации на более низком, чем при кастрации, уровне (0,5 нг/мл). Поддерживающая ежемесячная терапия в дозе 80 мг приводила к продолжительному подавлению тестостерона у 97% пациентов в течение по меньшей мере 1 года. Средняя концентрация тестостерона после годового лечения составляла 0,087 нг/мл.

Выработка антител против дегареликса наблюдалась у 10% пациентов после 1 года лечения. Нет данных о влиянии образующихся антител на эффективность или безопасность лечения дегареликсом.



лиоф. д/р-ра для п/к введ.
120 мг, фл. [с р-лем:
вода д/ин. (фл.) 6 мл-1 шт.,
шпр.-1 шт., игл. инъекц.-1 шт.,
игл. д/р-ра-1 шт.], пач. картон. 2

Фирмагон

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* После п/к введения 240 мг дегареликса (в концентрации 40 мг/мл) пациентам с раком предстательной железы AUC₀₋₂₄ составила 635 (602–668) нг-сут/мл, C_{max} — 66 (61–71) нг/мл, T_{max} — 40 (37–42) ч. Дегареликс выводится в два этапа, средний конечный T_{1/2} — около 43 дней для первоначальной дозы и 28 дней — для поддерживающей дозы. Длительный T_{1/2} после п/к введения является следствием медленного высвобождения дегареликса из депо, образованных в местах инъекции. Фармакокинетика препарата зависит от концентрации раствора при введении. Так, C_{max} и биодоступность уменьшаются с повышением концентрации препарата, в то время как T_{1/2} возрастает. Таким образом, не следует вводить в концентрациях, выше рекомендованных.

Распределение. V_d составляет приблизительно 1 л/кг. Связь с белками плазмы составляет примерно 90%.

Метаболизм. Дегареликс подвергается простой пептидной деградации при прохождении через гепатобилиарную систему и выделяется, в основном в виде пептидных фрагментов, с калом. Значимые метаболиты не обнаружены. Исследования *in vitro* показали, что дегареликс не является субстратом системы цитохрома P450 и не ингибирует или индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4/5.

Выведение. Примерно 20–30% одной, кратной дозы выводится с мочой, 70–80% выделяется гепатобилиарной системой.

ПОКАЗАНИЯ. Прогрессирующий гормонозависимый рак предстательной железы у взрослых мужчин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к дегареликсу или маннитолю;
- пациенты женского пола, дети и подростки (в связи с отсутствием

показаний к применению у данной популяции).

С осторожностью: почечная и печеночная недостаточность; пациенты с удлинением интервала QT или одновременный прием ЛС, удлиняющих интервал QT; полиморфная же, лудочковая тахикардия типа «пируэт»; сахарный диабет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к, в область живота. Не вводить в/в! Эффективность и безопасность в/м введения Фирмагона не изучались.

Место инъекций необходимо периодически менять. Необходимо избегать мест, которые подвергаются давлению (например около пояса или ремня и около ребер).

Начальная доза составляет 240 мг, которая вводится в виде двух инъекций по 120 мг.

Поддерживающая доза — 80 мг назначается через 1 мес после введения начальной дозы. Инъекции проводятся ежемесячно.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты. Специфические рекомендации по изменению дозы препарата для данной популяции отсутствуют.

Нарушение функции почек или печени. При легких или умеренных нарушениях функции почек или печени нет необходимости корректировать дозу препарата. Данные по применению дегареликса у пациентов с выраженными нарушениями функции почек или печени отсутствуют.

Рекомендации по приготовлению раствора и выполнению инъекции

Рекомендуется использовать только свежеприготовленный раствор.

Для растворителя во флаконе 120 мг (начальная доза)

1. Иглой для растворения (зеленая игла 21G/0,8 × 50 мм) набрать 3 мл растворителя. Остатки растворителя уничтожить.

2. Медленно ввести растворитель во флакон с лиофилизатом 120 мг. Флакон держать вертикально. Содержимое дегареликса в 1 мл приготовленного раствора составляет 40 мг.

3. Круговыми движениями перемешать содержимое флакона до получения прозрачного раствора. Растворение обычно происходит за 15 мин. Наличие нерастворенных частиц не допускается. При необходимости флакон можно аккуратно наклонить, не взбалтывать. Допустимо образование небольших пузырьков воздуха на поверхности жидкости. Слегка наклонить флакон, не переворачивать. Игла должна находиться в нижней части флакона.

4. Набрать 3 мл раствора. Заменить зеленую иглу на белую для глубокой п/к инъекции (27G/0,4 × 25 мм). Удалить из шприца пузырьки воздуха.

5. Ввести иглу под углом не менее 45° глубоко в кожную складку на животе.

6. Убедиться, что кровь не попала в шприц с препаратом. При попадании крови в шприц препарат использовать нельзя. В этом случае необходимо прервать процедуру и приготовить новую дозу препарата.

7. Приготовить вторую дозу, как описано выше. Выбрать новое место и ввести еще 3 мл раствора препарата.
80 мг (поддерживающая доза)

1. Иглой для растворения (зеленая игла 21G/0,8 × 50 мм) набрать 4,2 мл растворителя. Остатки растворителя уничтожить.

2. Медленно ввести растворитель во флакон с лиофилизатом 80 мг. Флакон держать вертикально.

3. Круговыми движениями перемешать содержимое флакона до получения прозрачного раствора. Растворение обычно происходит за 15 мин. Наличие нерастворенных частиц не допускается. При необходимости флакон можно аккуратно наклонить, не взбалтывать. Допустимо образование небольших пузырьков воздуха на

поверхности жидкости. Слегка наклонить флакон, не переворачивать! Игла должна находиться в нижней части флакона.

4. Набрать 4 мл раствора. Заменить зеленую иглу на белую для глубокой подкожной инъекции (27G/0,4 × 25 мм). Удалить из шприца пузырьки воздуха.
5. Выполнить инъекцию, как описано выше.

Для растворителя в одноразовом шприце

1. Снять защитный колпачок с флакона с лиофилизатом.
2. Плотно надеть переходник на флакон (острый конец переходника должен проколоть резиновую пробку флакона).
3. Снять защитный колпачок со шприца с растворителем. Присоединить шприц к флакону с лиофилизатом путем навинчивания на переходник.
4. Медленно ввести весь объем растворителя во флакон.
5. Круговыми движениями аккуратно перемешать содержимое флакона до получения прозрачного раствора. Растворение обычно происходит за 15 мин. Наличие нерастворенных частиц не допускается. При необходимости флакон можно слегка наклонить, не взбалтывать. Допустимо образование небольших пузырьков воздуха на поверхности жидкости.
6. Перевернуть флакон и набрать 3 мл раствора (или 4 мл — для дозировки 80 мг).
7. Отсоединить переходник и надеть на шприц иглу для инъекции.
8. Выполнить инъекцию, как описано выше.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные реакции перечислены в соответствии со следующей градацией частоты их возникновения: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$ до $<10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$ до $<1\%$).

Со стороны органов кроветворения: часто — анемия*; в единичных случаях — фебрильная нейтропения.

Со стороны системы пищеварения: часто — диарея, тошнота, повышение активности печеночных трансаминаз; нечасто — запор, рвота, снижение аппетита, боль в животе, дискомфорт в брюшной полости, сухость во рту, повышение концентрации билирубина, повышение активности ЩФ.

Со стороны CCC: очень часто — приливы*; нечасто — аритмии (включая фибрилляцию предсердий), ощущение сердцебиения, АВ блокада I степени; увеличение интервала QT*; повышение АД, вазовагальный обморок, варикозное расширение вен; в единичных случаях — инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы: нечасто — одышка, кашель.

Со стороны нервной системы и психики: часто — головокружение, головная боль, бессонница; нечасто — гипестезия, раздражительность, снижение интеллектуальной деятельности, депрессия, звон в ушах, снижение либидо*.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто — повышение концентрации мочевины в сыворотке крови; часто — повышение концентрации сывороточного креатинина; нечасто — учащенное мочеиспускание, императивные позывы на мочеиспускание, дизурия, никтурия, недержание мочи, почечная недостаточность.

Со стороны кожи и кожных придатков: часто — усиленная потливость (включая ночную)*, кожная сыпь; нечасто — уртикарная сыпь, алопеция, кожный зуд, эритема, гиперпигментация кожи, размягчение ногтей пластин.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — костно-мышечные боли; нечасто — остеопороз/остеопения, мышечная слабость, мышечные судороги, припухлость и тугоподвижность суставов.

Со стороны репродуктивной системы: часто — гинекомастия*, атрофия яичек*, эректильная дисфункция*; нечасто — болезненность яичек, бо-

лезненность грудных желез, боль в области таза, раздражение гениталий, расстройство семяизвержения.

Со стороны иммунной системы: нечасто — повышенная чувствительность.

Местные реакции: очень часто — покраснение и боль в месте инъекции; часто — припухлость, уплотнение в области инъекции.

Нарушения метаболизма: часто — гиперкалиемия; нечасто — гипергликемия, сахарный диабет, увеличение концентрации холестерина, изменения концентрации кальция в сыворотке крови.

Прочие: часто — повышение температуры тела, озноб, повышенная утомляемость*, гриппоподобный синдром, повышение массы тела*; нечасто — чувство недомогания, периферические отеки, снижение массы тела, снижение остроты зрения.

*Реакции, связанные с подавлением выработки тестостерона, которые носят временный характер и, как правило, не требуют отмены препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Фирмагон нельзя смешивать с другими ЛС в одном шприце.

Поскольку при применении дегареликса возможно увеличение интервала QT, следует оценить необходимость одновременного применения дегареликса и препаратов, которые вызывают удлинение интервала QT или желудочковую тахикардию (например хинидин, дизопирамид, нейролептиков, антиаритмических препаратов (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), а также метадона, цизаприда и моксифлоксацина. Клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие дегареликса и ЛС, в метаболизме которых принимает участие система цитохрома P450, маловероятно, поскольку исследования *in vitro* показали, что дегареликс не является субстратом системы цитохрома P450 и не ингибирует или индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9,

CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4/5.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* данные о симптомах острой передозировки дегареликса отсутствуют.

Лечение: в случае передозировки сле, дует наблюдать за пациентом и, при необходимости, применять поддерживающую терапию.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Терапевтический эффект Фирмагона следует отслеживать по клиническим параметрам и уровню простатспецифического антигена в сыворотке. Супрессия тестостерона (Т) происходит сразу же после введения начальной дозы, при этом уровень тестостерона в плазме крови падает до кастрационного уровня (Т <0,5 нг/мл) у 96% пациентов через три дня, у 100% пациентов — через месяц. Длительная, до 1 года, поддерживающая терапия обеспечивает супрессию тестостерона (Т <0,5 нг/мл) у 97% пациентов. Если у пациента терапевтический эффект выражен недостаточно, следует удостовериться, что концентрация тестостерона в сыворотке крови остается сниженной в достаточной степени. Фирмагон не вызывает колебаний концентрации тестостерона, поэтому нет необходимости принимать антиандрогенные препараты в начале лечения.

Изменение минеральной плотности костной ткани при применении Фирмагона не изучалось, однако у пациентов, перенесших орхизектомию или принимавших агонисты GnRH, наблюдается снижение минеральной плотности костей. Поэтому вследствие супрессии тестостерона, вызванной приемом Фирмагона, возможно снижение минеральной плотности костей.

Влияние Фирмагона на концентрацию инсулина и глюкозы в крови не изучалось. Однако у пациентов, перенесших орхизектомию или принимавших агонисты GnRH, наблюдается снижение толерантности к глюкозе и возможно развитие или обострение

сахарного диабета. Поэтому при лечении Фирмагоном рекомендуется регулярный контроль концентрации глюкозы в крови.

Влияние на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами. Данные о влиянии терапии дегареликсом на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами отсутствуют, однако некоторые побочные действия препарата, такие как повышенная утомляемость и головокружение, могут отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 80 мг, 120 мг. Во флаконах бесцветного стекла, укупоренных бромбутиловой пробкой с алюминиевой обкаткой и пластиковым колпачком типа флип-офф. Растворитель — по 6 мл воды для инъекций во флаконах бесцветного стекла типа 1, укупоренных хлорбутиловой пробкой с алюминиевой обкаткой и пластиковым колпачком типа флип-офф.

Или по 4,2 мл (для дозировки 80 мг) или 3 мл (для дозировки 120 мг) воды для инъекций в одноразовом шприце бесцветного стекла типа 1, с бромбутиловым уплотнителем на поршне, с наконечником из бутадienstирола, вого каучука типа II.

80 мг: по 1 фл. с препаратом, 1 фл. с растворителем, 1 шприцу, 1 игле для приготовления раствора и 1 игле для инъекций в пачке картонной или по 1 фл. с препаратом, 1 шприцу с раствором, 1 переходником и 1 игле для инъекций в пачке картонной.

120 мг: по 2 фл. с препаратом, 2 фл. с растворителем, 2 шприца, 2 иглы для приготовления раствора и 2 иглы для

инъекций в пачке картонной или по 2 фл. с препаратом, 2 шприца с раствором, 2 переходника и 2 иглы для инъекций в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

ФЛАМАКС® (FLAMAX)

Кетопрофен* 207

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
(Россия)



СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного

**введения 1 ампл.
(2 мл)**

активное вещество:

кетопрофен 100 мг

вспомогательные вещества: пропиленгликоль — 800 мг; этанол (спирт этиловый 95% в пересчете на 100% вещество) — 200 мг; бензиловый спирт — 40 мг; натрия гидроксид 1М раствор — до pH 6,5–7,5; вода для инъекций — до 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Раствор: бесцветный или с желтоватым оттенком, прозрачный.

ФАРМАКОДИНАМИКА. НПВС, производное пропионовой кислоты. Оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, подавляет агрегацию тромбоцитов. Воздействуя на циклооксигеназу, назное звено метаболизма арахидоновой кислоты, кетопрофен ингибирует синтез ПГ и Тх. Анальгезирующее действие обусловлено как центральным, так и периферическим механизмами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Распределение*

До 99% кетопрофена связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. $C_{\max}$ в плазме достигается быстро из-за низкого V_d (0,1–0,2 л/кг). C_{ss} кетопрофена достигается через 24 ч после начала его регулярного приема. Кетопрофен хорошо проникает в синовиальную жидкость и соединительные ткани. Значимая концентрация в синовиальной жидкости достигается уже через 15 мин после однократного в/м введения 100 мг кетопрофена. Хотя концентрации кетопрофена в синовиальной жидкости несколько ниже, чем в плазме, они более стабильны (сохраняются до 30 ч), в результате чего на длительное время уменьшается болевой синдром и скованность суставов. В значимом количестве не проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Кетопрофен в основном метаболизируется в печени, где он подвергается глюкуронированию с образованием сложных эфиров с глюкуроновой кислотой, выводимых главным образом почками. Имеет эффект первого прохождения через печень.

Выведение

Выводится главным образом почкой, мочой. Выведение с каловыми массами составляет менее 1%. $T_{1/2}$ кетопрофена колеблется от 1,6 до 1,9 ч. Не кумулирует.

ПОКАЗАНИЯ. Симптоматическое лечение болей и воспаления различного генеза умеренной интенсивности:

- воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата — ревматоидный, псориаз, псориатический, ювенильный хронический артрит, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), подагрический артрит, ревматическое поражение мягких тканей, остеоартроз периферических суставов и позвоночника (в т.ч. и с корешковым синдромом);
- люмбаго, ишиас, невралгия;
- мигрень;
- альгодисменорея, воспалительные процессы органов малого таза, в т.ч. аднексит;
- посттравматический болевой синдром, сопровождающийся воспалением;
- послеоперационная боль;
- зубная боль;
- болевой синдром при онкологических заболеваниях.

На прогрессирование заболевания не влияет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность (в т.ч. к другим НПВС или вспомогательным компонентам);
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения;
- кровотечения из ЖКТ;
- воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);
- тяжелая печеночная недостаточность или заболевания печени в острый период;
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- прогрессирующие заболевания почек;
- гиперкалиемия;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (в т.ч. в анамнезе);

- нарушение кроветворения, нарушение гемостаза (в т.ч. гемофилия);
- период после проведения аортоко, ронарного шунтирования;
- беременность (III триместр);
- период лактации;
- возраст до 15 лет.

С осторожностью: бронхиальная астма; наличие факторов, повышающих токсичность в отношении ЖКТ — ал, коголизм и холецистит, хроническая сердечная недостаточность, отечный синдром; артериальная гипертензия, нарушение функции почек, холестаза, сепсис, одновременное применение с другими НПВС, пожилой возраст (старше 65 лет), беременность (I–II триместр); ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; заболевания периферических артерий; курение; хроническая почечная недостаточность (С креатинина 30–60 мл/мин); анамнестические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ; подтвержденный факт наличия инфекции *Helicobacter pylori*; длительное применение НПВС; тяжелые соматические заболевания; сопутствующая терапия следующими препаратами — антикоагулянты (в т.ч. варфарин), антиагреганты (в т.ч. ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), СИОЗС (в т.ч. циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), ГКС (в т.ч. преднизолон). Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Фламакс® в III триместре беременности и при кормлении грудью противопоказано (следует отказаться от кормления на период применения препарата). Применение в I и II триместрах беременности допускается, если потенция,

льная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в, в/м.

В/м введение: по 100 мг (1 амп.) 1–2 раза в день.

В/в инфузионное введение препарата должно проводиться только в условиях стационара. Среднее время инфузии — 0,5–1 ч, максимальное — не более 48 ч, при этом доза препарата не должна превышать 300 мг.

Непродолжительная в/в инфузия: 100–200 мг (1–2 амп.) препарата, разведенного в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводится в течение 0,5–1 ч. Возможно повторное введение через 8 ч.

Продолжительная в/в инфузия: 100–200 мг (1–2 амп.) препарата, разведенного в 500 мл раствора для инфузий (0,9% раствор натрия хлорида, лактатсодержащий раствор Рингера, 5% раствор декстрозы), вводится в течение 8 ч.

Возможно повторное введение через 8 ч.

Комбинированное применение

Фламакс® можно сочетать с анальгетиками центрального действия; его можно смешивать с морфином в одном флаконе. Нельзя смешивать в одном флаконе с трамадолом из-за выпадения осадка. Парентеральное введение препарата Фламакс® можно сочетать с применением пероральных форм (таблетки, капсулы) или ректальных суппозиторий, при этом суммарная суточная доза должна быть увеличена до 300 мг или уменьшена до 100 мг в зависимости от характера заболевания и состояния больного.

Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом (см. «Особые указания»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диспепсия (тошнота, рвота, изжога, метеоризм, снижение аппетита,

диарея), стоматит, нарушение функции печени, изменение вкуса. При длительном применении в больших дозах — изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, десневое, желудочно-кишечное, геморроидальное кровотечение.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, нервозность, сонливость, депрессия, астения, спутанность или потеря сознания, нарушения памяти, мигрень, периферическая невропатия.

Со стороны органов чувств: шум или звон в ушах, нечеткость зрительного восприятия, конъюнктивит, сухость слизистой оболочки глаза, боль в глазах, гиперемия конъюнктивы, снижение слуха, вертиго.

Со стороны ССС: повышение АД, тахикардия.

Со стороны органов кроветворения: агранулоцитоз, анемия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения.

Со стороны мочевыделительной системы: отечный синдром, цистит, уретрит, нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, гематурия.

Аллергические реакции: кожная сыпь (в т.ч. эритематозная, крапивница), зуд кожи, ринит, ангионевротический отек, бронхоспазм, эксфолиативный дерматит, анафилактический шок.

Прочие: усиление потоотделения, кровохарканье, носовое кровотечение, миалгия, мышечные подергивания, одышка, жажда, фотосенсибилизация; при длительном применении в больших дозах — вагинальное кровотечение.

Если у пациента развились любые из указанных в инструкции побочных эффектов, следует как можно скорее обратиться к врачу. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или пациент заметил любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном назначении препарата Фламакс® и петлевых диуретиков нефротоксическое действие обоих препаратов усиливается. Снижает эффективность урикозурических препаратов, усиливает действие антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков, этанола, побочные эффекты ГКС и минералокортикостероидов, эстрогенов; снижает эффективность гипотензивных препаратов и диуретиков.

Одновременное применение с другими НПВС, ГКС, этанолом, кортикотропином может привести к образованию язв и развитию желудочно-кишечных кровотечений, увеличению риска развития нарушений функций почек.

Одновременное применение с пероральными антикоагулянтами, гепарином, тромболитиками, антиагрегантами, цефоперазоном, цефамандолом и цефотетаном повышает риск развития кровотечений.

Повышает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических ЛС (необходим перерасчет дозы).

Индукторы микросомального окисления в печени (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) увеличивают продукцию гидроксированных активных метаболитов.

Совместное применение с вальпроатом натрия приводит к снижению агрегации тромбоцитов.

Повышает концентрацию в плазме верапамила и нифедипина, препаратов лития, метотрексата.

Антациды и колестирамин снижают абсорбцию.

Усиливает гематотоксичность миелотоксичных ЛС.

Во избежание образования осадка не следует смешивать в одном флаконе Фламакс® и трамадол.

Если пациент принимает другие препараты, ему следует проконсультироваться с врачом.



ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки не описаны.

Симптомы: возможно появление го-
ловкружения, рвоты, головной
боли, одышки, болей в животе, крово-
течений, нарушений функции печени
и почек.

Лечение: симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При одно-
временном применении препарата
Фламакс® и варфарина или препара-
тов лития пациенты должны находи-
ться под строгим наблюдением врача.
Необходимо соблюдать осторожность
при назначении препарата больным с
язвенными заболеваниями ЖКТ в
анамнезе, почечной или печеночной
недостаточностью, а также получаю-
щим кумариновые антикоагулянты.

Как и остальные препараты данной
группы, может маскировать симпто-
мы инфекционных заболеваний.

Во время лечения необходим конт-
роль картины периферической крови
и функционального состояния пече-
ни и почек.

При необходимости определения
17-кетостероидов препарат следует
отменить за 48 ч до исследования.

При нарушении функции печени, по-
чек необходимо снижение дозы и
тщательное наблюдение.

Для снижения риска развития неже-
лательных явлений со стороны ЖКТ
следует использовать минимальную
эффективную дозу минимально воз-
можным коротким курсом (см. «Спо-
соб применения и дозы»).

*Влияниена способность управлять
транспортными средствами и рабо-
тать с механизмами.* В период лече-
ния необходимо соблюдать осторож-
ность при вождении автотранспорта
и занятии другими потенциально
опасными видами деятельности, тре-
бующими повышенной concentra-
ции внимания и быстроты психомо-
торных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для
внутривенного и внутримышечного

введения, 50 мг/мл. В ампулах светоза-
щитного стекла I типа с цветным ко-
льцом разлома или с цветной точкой и
насечкой по 2 мл. На ампулах допол-
нительно нанесены 1, 2 или 3 цветных
кольца и/или двухмерный штрихкод,
и/или буквенно-цифровая кодировка,
или без дополнительных цветных ко-
лец, двухмерного штрихкода, буквен-
но-цифровой кодировки. 5 амп. в кон-
турной ячейковой упаковке. 1 или 2
контурные ячейковые упаковки в пач-
ке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

ФЛУДАРА® (FLUDARA®)

Флударабин* 381

*Представительство Акционерного
общества «Санофи-авентис груп»
(Франция)*



*табл. п.п.о. 10 мг, бл. 5,
пен. пластик. 4, пач. картон. 1*
Флудара®

СОСТАВ

**Леофилизат для приго-
товления раствора для
внутривенного введения 1 фл.**
активное вещество:
флударабина фосфат 50 мг

вспомогательные вещества: ман, нитол — 50 мг, натрия гидроксид — q.s. до pH 7,7

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

флударабина фосфат 10 мг

вспомогательные вещества: лак, тозы моногидрат — 74,75 мг; МКЦ — 60 мг; кармеллоза натрия (натрия карбоксиметилцеллюлоза) — 3 мг; магния стеарат — 1,5 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,75 мг

оболочка: гипромеллоза (гидро, ксипропилметилцеллюлоза 2910) — 2,25 мг; тальк — 0,45 мг; титана диоксид — 1,187 мг; железа (II) оксид — 0,077 мг; железа (III) оксид — 0,036 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения:* белый лиофилизированный порошок.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой, от оранжево-розового до розового цвета с буквами «LN», выдавленными в правильном стестигульнике на одной из сторон.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Флудара содержит флударабина фосфат, фторированный нуклеотидный аналог противовирусного агента видарабина, 9-β-D-арабинофуранозиладенин (ара-А), который относительно устойчив к дезаминированию аденозиндезаминазой.

Флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ) быстро дефосфорилируется в организме человека до 2-фтор-ара-А, который захватывается клетками и внутриклеточно фосфорилируется до активного трифосфата (2-фтор-ара-АТФ). Этот метаболит ингибирует РНК-редуктазу, ДНК-полимеразу (альфа, дельта и

'псилона), ДНК-праймазу и ДНК-лигазу, что ведет к нарушению синтеза ДНК. Кроме того, частично ингибирует РНК-полимеразу II с последующим снижением синтеза белков.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Не выявлено четкой корреляции между фармакокинетикой флударабина и его лечебным эффектом у онкологических больных, при этом частота обнаружения нейтропении и изменения гематокрита — дозозависима.

Флударабина фосфат (2-фтор-ара-АМФ) является водорастворимым предшественником флударабина (2-фтор-ара-А). В организме человека 2-фтор-ара-АМФ быстро и полностью дефосфорилируется до нуклеозида 2-фтор-ара-А. Связь с белками плазмы крови — незначительная. 2-фтор-ара-А выводится преимущественно почками (от 40 до 60% введенной в/в дозы).

2-фтор-ара-А активно транспортируется в лейкомицеллы, после чего рефосфорилируется до монофосфата. Трифосфат (2-фтор-ара-АТФ) является основным внутриклеточным метаболитом и единственным из известных метаболитов, обладающих цитотоксической активностью. Концентрация 2-фтор-ара-АТФ в лейкомицеллах была значительно выше, чем его C_{max} в плазме, что указывает на кумуляцию вещества в опухолевых клетках. $T_{1/2}$ 2-фтор-ара-АТФ из клеток-мишеней составляет в среднем от 15 до 23 ч.

ПОКАЗАНИЯ. *Общие для обеих лекарственных форм:*

- В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ);
- неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (НХЛ НЗ).

Для таблеток дополнительно:

- фолликулярные В-клеточные лимфомы;
- лимфомы из клеток мантийной зоны.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к флударабину или другим компонентам препарата;
- нарушение функции почек с Cl креатинина <30 мл/мин;
- декомпенсированная гемолитическая анемия;
- беременность;
- период кормления грудью.

С осторожностью (после тщательной оценки соотношения риск/польза): больные в ослабленном состоянии; больные с выраженным снижением функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия и/или гранулоцитопения); больные с иммунодефицитом или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; дети и больные старше 75 лет; больные с почечной недостаточностью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в введение

Флудару® следует вводить только в/в. Не было сообщений о возникновении выраженных локальных побочных реакций при введении Флудару® экстравазально. Однако необходимо избегать случайного венозного попадания препарата. Рекомендуемая доза флударабина фосфата составляет 25 мг/м^2 ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней.

Содержимое каждого флакона следует растворить в 2 мл воды для инъекций. В 1 мл приготовленного раствора содержится 25 мг флударабина фосфата.

Требуемую дозу (рассчитанную исходя из поверхности тела больного) набирают в шприц. Затем эту дозу разводят в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в струйно или разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно, но примерно в течение 30 мин.

Таблетки

Внутрь, независимо от приема пищи, глотая целиком (не разжевывая, не ломая), запивая водой.

Рекомендованная доза для приема внутрь составляет 40 мг/м^2 ежедневно, но в течение 5 дней каждые 28 дней. Таблетки можно принимать как на пустой желудок, так одновременно с приемом пищи.

Продолжительность лечения зависит от эффекта и переносимости препарата. Больным ХЛЛ Флудару® должна назначаться до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно — 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено. У больных НХЛ НЗ лечение Флудару® рекомендуется проводить до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии). После достижения наибольшего эффекта следует рассмотреть необходимость проведения двух циклов консолидации. По данным клинических испытаний, при НХЛ НЗ большинство больных получило не более 8 циклов лечения.

Дети. Эффективность и безопасность применения Флудару® у детей не установлены.

Нарушение функции почек. При Cl креатинина от 30 до 70 мл/мин необходимо уменьшить дозу на 50%. При проведении терапии у этих пациентов необходим постоянный гематологический контроль.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота нежелательных явлений указана на основании данных клинических исследований, но-следственной связи с применением Флудару®, в соответствии со следующей градацией: очень часто — $\geq 10\%$, часто — <10 – $\geq 1\%$, нечасто — <1 – $\geq 0,1\%$; редко — $<0,1$ – $\geq 0,01\%$.

Инфекции: очень часто — присоединение вторичных инфекций/оппортунистических инфекций (например реактивация латентных вирусов, в т.ч. вирусов герпеса/Эпштейна-Барр, прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия), пневмония; редко — лимфопролиферативные на,

рушения (связанные с вирусом Эпш, тейна-Барр).

Со стороны органов кроветворения: очень часто — нейтропения, тромбоцитопения и анемия; часто — миело, супрессия.

Со стороны иммунной системы: нечасто — аутоиммунные нарушения (в т.ч. аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса, приобретенная гемофилия).

Со стороны системы пищеварения: очень часто — тошнота, рвота, диарея; часто — анорексия, стоматит, мукозит; нечасто — желудочно-кишечные кровотечения, нарушение показателей ферментов печени и поджелудочной железы.

Нарушения метаболизма: нечасто — в результате лизиса опухоли могут развиваться гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия и почечная недостаточность.

Со стороны нервной системы: часто — периферическая нейропатия; нечасто — спутанность сознания; редко — возбуждение, судороги, кома.

Со стороны органов зрения: часто — нарушения зрения; редко — неврит зрительного нерва, зрительная нейропатия и слепота.

Со стороны дыхательной системы: очень часто — кашель; нечасто — одышка, легочный фиброз, пневмонит.

Со стороны ССС: редко — сердечная недостаточность, аритмии.

Со стороны мочеполовой системы: редко — геморрагический цистит.

Со стороны кожи и кожных придатков: часто — кожная сыпь; редко — синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Редко — случаи усиления роста имеющегося рака кожи, а также развития рака кожи во время или после лечения Флударой®.

Прочие: очень часто — повышение температуры тела, повышенная утомляемость, слабость, часто — озноб, не-

домогание, отеки.

У пациентов, получавших Флудару® до, после или одновременно с алкилирующими цитотоксическими средствами или радиотерапией, в редких случаях наблюдался миелодиспластический синдром (МДС)/острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Использование Флудары® в комбинации с пентостатином (дезоксикоформицином) для лечения ХЛЛ часто приводило к летальному исходу из-за высокой летальной токсичности. Поэтому применение Флудары® в комбинации с пентостатином не рекомендуется.

Дипиридамол или другие ингибиторы обратного захвата аденозина могут уменьшить терапевтическую эффективность Флудары®.

Раствор Флудары® для в/в применения нельзя смешивать с другими препаратами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Высокие дозы Флудары® вызывают необратимые изменения в ЦНС, включающие слепоту, кому и смерть. При применении Флудары в дозах в 4 раза превышающих рекомендуемые (96 мг/м²/сут в течение 5–7 дней), нейротоксичность наблюдалась примерно у 36% больных, при этом симптомы нейротоксичности появлялись на 21–60 день после введения последней дозы.

Применение высоких доз также связано с развитием выраженной тромбоцитопении и нейтропении вследствие подавления функции костного мозга. Специфические антителы при передозировке Флудары® неизвестны. Лечение заключается в прекращении введения препарата и проведении поддерживающей терапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение Флударой® следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт использования цитотоксических средств. При терапии Флударой® рекомендуется периодически оценивать показа-

тели периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении, тщательно контролировать концентрацию креатинина, на в сыворотке крови и клиренса креатинина, а также осуществлять тщательный мониторинг за функцией ЦНС с целью своевременного выявления возможных неврологических расстройств.

Угнетение костного мозга обычно носит обратимый характер. При терапии Флударой® солидных опухолей у взрослых наибольшее снижение числа нейтрофилов в среднем наблюдается на 13-й день (3-й–25-й день) от начала лечения, тромбоцитов — в среднем на 16-й день (2-й–32-й день). Миелосупрессия может быть выраженной и иметь кумулятивный характер. Было описано несколько случаев гипоплазии или аплазии костного мозга у взрослых, проявляющихся панцитопенией, иногда со смертельным исходом. Продолжительность клинически значимой панцитопении составляла от 2 мес до 1 года. Данные эпизоды были выявлены как у предлеченных, так и нелеченных пациентов.

Эффекты длительного применения Флудары® на ЦНС неизвестны. Одна, ко в некоторых исследованиях было показано, что при относительно продолжительном применении (до 26 курсов терапии) Флудара® удовлетворительно переносится пациентами.

На фоне терапии Флударой® было отмечено развитие серьезных оппортунистических инфекций, в некоторых случаях приводящих к смерти. Пациентам с повышенным риском развития оппортунистических инфекций рекомендовано проведение профилактики лактической терапии.

Вне зависимости от наличия или отсутствия аутоиммунных процессов в анамнезе, а также результатов пробы Кумбса было описано возникновение угрожающих жизни, а иногда и смертельных аутоиммунных реакций (аутоиммунная гемолитическая ане-

мия, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, пемфигус, синдром Эванса) во время или после лечения Флударой®. У большинства больных с гемолитической анемией отмечался рецидив гемолита после провокационной пробы с Флударой. Больные, получающие лечение Флударой®, должны тщательно наблюдаться на предмет появления признаков гемолитической анемии. В случае развития гемолита рекомендуется прекращение терапии Флударой®. Наиболее распространенными лечебными мероприятиями при гемолитической анемии являются трансфузии облученной крови и терапия ГКС.

В редких случаях у пациентов, получавших Флудару® до, после или одновременно с алкилирующими цитотоксическими средствами или радиотерапией, наблюдались МДС/ОМЛ. При монотерапии Флударой® МДС/ОМЛ не наблюдались.

Реакция «трансплантат против хозяина» (реакция трансфузируемых иммунокомпетентных лимфоцитов против хозяина), возникающая в результате гемотрансфузий, наблюдалась после переливания необлученной крови больным, получавшим лечение Флударой®. Сообщалось о высокой частоте смертельных исходов, как следствие этой реакции. В связи с этим пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузиях и которые получают или получают лечение Флударой®, следует переливать только облученную кровь.

В связи с тем, что Флудара® может вызывать лизис опухоли уже на первой неделе терапии, должна соблюдаться осторожность при лечении больных с риском развития этого синдрома (особенно при большой опухолевой массе). В связи с недостаточным количеством клинических данных по применению Флудары® у больных пожилого возраста (старше 75 лет), Флудара® в этом возрасте должна назначаться с осторожностью.

Следует иметь в виду, что пациенты резистентные к терапии Флударой® в большинстве случаев проявляют ре, зистентность и к хлорамбуцилу.

Фертильные женщины и мужчины должны использовать надежные ме, тоды контрацепции во время лечения и не менее 6 мес после окончания те, рапии.

Во время и после лечения Флударой® следует избегать вакцинации живой, ми вакцинами.

При обращении с флударабином дол, жны соблюдаться все инструкции, принятые для использования и унич, тожения цитотоксических препара, тов. Следует избегать вдыхания пре, парата. Рекомендуется использова, ние защитных очков и латексных пер, чаток. В случае попадания раствора на кожу или слизистые оболочки эти участки следует тщательно промыть водой с мылом. В случае попадания в глаза следует тщательно промыть глаза большим количеством воды. Беременным женщинам работать с Флударой® запрещено.

Влияниена способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реак, ций. Некоторые побочные действия препарата, такие как повышенная усталость, слабость, нарушения зре, ния могут отрицательно влиять на способность управления автомоби, лем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требу, ющих повышенной концентрации внимания и быстроты психомотор, ных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 50 мг. Во фла, конах, закупоренных пробками, обка, танных алюминиевым колпачком, с цветной пластмассовой крышкой. 5 фла., помещенных в поддоны (картон, ные вкладыши), помещают в картонную пачку.

Таблетки, покрытые пленочной обо, лочкой, 10 мг. По 5 табл. в блистере из алюминиевой фольги. 2, 3, 4 или 5 блистеров помещают в пластиковый пенал с закручивающейся крышкой. Пенал помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

Флударабин* (Fludarabine*)

Синонимы

Флудара®: лиоф. д/р-ра для в/в введ., табл. п.п.о.

(Представительство Акционер- ного общества «Санofi-авентис груп»).

376

Флуконазол* (Fluconazole*)

Синонимы

Микосист®: капс., р-р

д/инф. (Gedeon Richter).

234

Фотемустин* (Fotemustine*)

Синонимы

Мюстофоран®: пор. для р-ра д/ин. (Les Laboratoires

Servier).

251

ХАЙЛЕФЛОКС (HILEFLOX)

Левофлоксацин* 208

HiGlance Laboratories Pvt. Ltd.
(Индия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пле/ ночной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

левофлоксацина геми, гидрат. 780,26 мг
(соответствует 750 мг левофлок, сацина)

вспомогательные вещества: крах, мал кукурузный — 71,96 мг; МКЦ — 60,5 мг; повидон К30 —

X



7,5 мг; метилпарагидроксibenзоат — 0,9 мг; пропилпарагидроксibenзоат — 0,18 мг; тальк очищенный — 19,5 мг; магния стеарат — 9,6 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 9,6 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза; тальк очищенный; макрогол 6000; титана диоксид; краситель «Солнечный закат» желтый

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

левофлоксацина гемигидрат. 520,15 мг
(соответствует 500 мг левофлоксацина)

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный — 49,33 мг; МКЦ — 40 мг; повидон К30 — 5 мг; метилпарагидроксibenзоат — 0,6 мг; пропилпарагидроксibenзоат — 0,12 мг; тальк очищенный — 12 мг; магния стеарат — 6,4 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 6,4 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза; тальк очищенный; макрогол

6000; титана диоксид; краситель «Солнечный закат» желтый
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активное вещество:

левофлоксацина гемигидрат. 260 мг
(соответствует 250 мг левофлоксацина)

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный — 18,64 мг; МКЦ — 30 мг; повидон К30 — 1,1 мг; метилпарагидроксibenзоат — 0,3 мг; пропилпарагидроксibenзоат — 0,06 мг; тальк очищенный — 10 мг; магния стеарат — 5 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 1,5 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза; тальк очищенный; макрогол 6000; титана диоксид; краситель «Солнечный закат» желтый

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки 750 мг:* овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, от светло-оранжевого до оранжевого цвета, с риской на одной стороне.

Таблетки 500 мг: овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, от светло-оранжевого до оранжевого цвета, с риской на одной стороне.

Таблетки 250 мг: круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, от светло-оранжевого до оранжевого цвета.

На изломе ядро от белого с желтым оттенком до желтого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Левофлоксацин — синтетический фторхинолон широкого спектра действия. Ингибирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной

стенке и мембранах чувствительных микроорганизмов.

Левовфлоксацин эффективен в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов:

аэробные грамположительные микроорганизмы — *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus spp.* (в т.ч. *Enterococcus faecalis*), *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp.* (лейкотоксинсо-, держащие и коагулазоотрицательные метициллинчувствительные/умеренно чувствительные штаммы, в т.ч. метициллинчувствительные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.* (в т.ч. штаммы *Staphylococcus* групп C и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, пенициллинчувствительные/умеренно чувствительные/резистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae*, пенициллинчувствительные/резистентные штаммы *Streptococcus* группы *viridans*);

аэробные грамотрицательные микроорганизмы — *Acinetobacter spp.* (в т.ч. *Acinetobacter baumannii*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter spp.* (в т.ч. *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus spp.* (в т.ч. *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus parainfluenzae*, ампициллиночувствительные/резистентные штаммы *Haemophilus influenzae*), *Helicobacter pylori*, *Klebsiella spp.* (в т.ч. *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis* (продуцирующие и непродуктирующие бета-лактамазу штаммы), *Morganella morganii*, *Neisseria spp.* (в т.ч. *Neisseria meningitidis* продуцирующие и непродуктирующие пенициллиназу штаммы *Neisseria gonorrhoeae*), *Pasteurella spp.* (в т.ч. *Pasteurella conis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*), *Proteus spp.* (в т.ч. *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*), *Providencia spp.* (в т.ч. *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*), *Pseudomonas spp.* (в т.ч. *Pseudomonas aeruginosa*),



табл. п.п.о. 500 мг, бл. 5,
пач. картон. 1
Хайлефлокс

Serratia spp. (в т.ч. *Serratia marcescens*), *Salmonella spp.*;

анаэробные микроорганизмы — *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Veillonella spp.*;

другие микроорганизмы — *Bartonella spp.*, *Chlamydia spp.* (в т.ч. *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*), *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium spp.* (в т.ч. *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*), *Mycoplasma spp.* (в т.ч. *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*), *Rickettsia spp.*, *Ureaplasma urealyticum*.

Устойчивые микроорганизмы:

аэробные грамположительные микроорганизмы — *Corynebacterium jeikeium*, *Staphylococcus spp.* (коагулазоотрицательные метициллинрезистентные штаммы, в т.ч. метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*); аэробные грамотрицательные микроорганизмы — *Alcaligenes xylosoxidans*; другие микроорганизмы — *Mycobacterium avium*.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция: после перорального приема ле,



вофлоксацин быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции. Биодоступность — 99%. $C_{\max}$ в плазме достигается через 1–2 ч и для доз левофлоксацина 250, 500 и 750 мг равняется 2,8; 5,2 и 8 мкг/мл соответственно.

Распределение: после приема разовой или многократной дозы количество всосавшегося препарата прямо пропорционально принятой дозе. Равновесная концентрация (C_{ss}) в плазме достигается через 48 ч. Средний объем распределения (V_d) левофлокса, цина варьирует от 74 до 112 л. Связывание с белками плазмы — 30–40%. Хорошо проникает в клетки, ткани, органы и секреты: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, альвеолы, макрофаги (концентрация в тканях легких в 2–5 раз превышает концентрацию в плазме), органы мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты.

Метаболизм: левофлоксацин подвергается ограниченному метаболизму в печени (окисление и/или деацетилирование).

Выведение: выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. $T_{1/2}$ левофлоксацина — 6–8 ч. Менее 5% принятой дозы выводится в виде десметил- и N-оксид-метаболитов. В неизмененном виде почками выводится 70% принятой внутрь дозы в течение 24 ч и 87% — за 48 ч. 4% принятой внутрь дозы выводится кишечником в течение 72 ч.

ПОКАЗАНИЯ. Инфекционно-воспалительные заболевания легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, обострение хронического бронхита);
- острый бактериальный синусит;
- инфекции мочевыводящих путей и почек (включая острый пиелонефрит);
- инфекции кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулы);
- хронический бактериальный простатит;
- интраабдоминальная инфекция (в комбинации с антибактериальными препаратами, действующими на анаэробную микрофлору);
- туберкулез (в составе комплексной лекарственной терапии устойчивых форм).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к левофлоксацину, другим фторхинолонам или другим компонентам препарата в анамнезе;
- эпилепсия;
- поражение сухожилий, связанное с приемом хинолонов в анамнезе;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации.

С осторожностью — пожилой возраст (высокая вероятность наличия сопутствующего снижения функции по-

чек), дефицит глюкозо-6-фосфатде, гидрогеназы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь, до еды или в перерыве

между приемами пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Взрослым пациентам с нормальной функцией почек (Cl креатинина >50 мл/мин) применять в соответствии с представленными в таблице схемами:

Инфекции	Доза, мг	Кратность приема в сутки	Продолжительность лечения, дни
Госпитальная пневмония	750	1	7–14
Внебольничная пневмония	500	1–2	7–14
	750	1	5*
Обострение хронического бронхита	500	1	7
Острый бактериальный синусит	500	1	10–14
	750	1	5
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	250	1	3
	750	1	10**
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, в т.ч. острый пиелонефрит	250	1	10**
	750	1	5***
Неосложненные инфекции кожи и подкожных тканей	500	1	7–10
	750	1	7–14
Осложненные инфекции кожи и подкожных тканей	500	1	28
	750	1	10
Хронический бактериальный простатит	500	1	7–14
	750	1	7–14
Интраабдоминальная инфекция (в комбинации с антибактериальными препаратами, действующими на анаэробную микрофлору)	500	1	До 3 мес

* Данный режим показан для лечения внебольничной пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

** Данный режим показан для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызванных *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, и острого пиелонефрита, вызванного *Escherichia coli*.

*** Данный режим показан для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызванных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, и острого пиелонефрита, вызванного *Escherichia coli*, включая случаи с сопутствующей бактериемией.

Корректировка дозы левофлоксацина у взрослых пациентов с нарушениями функции почек (Cl креатинина <50 мл/мин)

Доза при нормальной функции почек каждые 24 ч	Cl креатинина от 20 до 49 мл/мин	Cl креатинина от 10 до 19 мл/мин	Cl креатинина на менее 10 мл/мин, в т.ч. при гемодиализе или хроническом амбулаторном перитонеальном диализе
750 мг	750 мг каждые 48 ч	Начальная доза 750 мг, затем 500 мг каждые 48 ч	Начальная доза 750 мг, затем 500 мг каждые 48 ч
500 мг	Начальная доза 500 мг, затем 250 мг каждые 24 ч	Начальная доза 500 мг, затем 250 мг каждые 48 ч	Начальная доза 500 мг, затем 250 мг каждые 48 ч
250 мг	Корректировка дозы не требуется	250 мг каждые 48 ч. При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей корректировка дозы не требуется	Информация о корректировке дозы отсутствует

При нарушении функции печени корректировка дозы не требуется, т.к. объем метаболизма левофлоксацина в печени ограничен.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, слабость, сонливость, бессонница, тремор, беспокойство, парестезии, страх, галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, двигательные расстройства, судороги.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, слуха, обоняния, вкуса, вой и тактильной чувствительности.

Со стороны ССС: снижение АД, сосудистый коллапс, тахикардия, удлинение интервала QT, мерцательная аритмия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея (в т.ч. с кровью), нарушение пищеварения, снижение аппетита, боль в животе, псевдомембранозный колит; повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, гепатит, дисбактериоз.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия (повышение аппетита, повышенное потоотделение, дрожь, нервозность).

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, мышечная слабость, миалгия, рабдомиолиз, разрыв сухожилья, тендинит.

Со стороны мочевыделительной системы: гиперкреатининемия, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны органов кроветворения: эозинофилия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, геморрагии.

Аллергические реакции: зуд и гиперемия кожи, отек кожи и слизистых оболочек, крапивница, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), бронхоспазм, удушье, анафилактический шок, аллергический пневмонит, васкулит.

Прочие: фотосенсибилизация, астенция, обострение порфирии, стойкая лихорадка, развитие суперинфекции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Левофлоксацин увеличивает период полувыведения циклоспорина.

Эффект левофлоксацина снижают ЛС, угнетающие моторику кишечника, сульфат, алюминий- или магнийсодержащие антацидные ЛС и препараты железа.

НПВС и теофиллин при одновременном применении с левофлоксацином повышают риск развития судорог у предрасположенных пациентов, а ГКС повышают риск разрыва сухожилья.

При одновременном приеме левофлоксацина с гипогликемическими препаратами возможны изменения уровня глюкозы в крови, включая гипергликемию и гипогликемию.

Левофлоксацин усиливает эффект варфарина.

Циметидин и ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение левофлоксацина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, эрозивные поражения слизистых оболочек ЖКТ, удлинение интервала QT, спутанность сознания, головокружение, судороги.

Лечение: промывание желудка, при необходимости — симптоматическая терапия. Специфического антидота не существует, диализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. После нормализации температуры тела рекомендуется продолжать лечение не менее 48–72 ч.

Левофлоксацин принимают не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема антацидов магния/алюминия или сульфата, или других препаратов, содержащих кальций, железо или цинк. Вследствие возможной фотосенсибилизации в период лечения и в течение 5 дней после окончания лечения левофлоксацином необходимо избегать солнечного и искусственного УФ-об-

лучения. При развитии фототоксичности лечение препаратом следует прекратить.

При появлении признаков тендинита и псевдомембранозного колита левофлоксацин немедленно отменяют. Следует иметь в виду, что у больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая травма) возможно развитие судорог.

При недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможен риск гемолитических реакций.

У больных сахарным диабетом во время лечения левофлоксацином следует тщательно следить за уровнем глюкозы в крови.

При одновременном применении левофлоксацина и варфарина показан мониторинг ПВ, МНО или других антикоагуляционных тестов, а также мониторинг признаков кровотечения.

На фоне приема левофлоксацина может нарушаться способность пациента к концентрации внимания и быстрота психомоторных реакций. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг, 750 мг.

Дозировка 250 мг: в блистере из ПВХ/алюминия 3, 5 или 10 табл. 1 или 10 блистеров помещены в пачку картонную. 2 блистра по 5 табл. помещены в пачку картонную. **Для стационаров:** в пакете из ПВХ 100, 500 или 1000 табл. 1 пакет помещен в банку ПЭ высокой плотности.

Дозировки 500 мг, 750 мг: в блистере из ПВХ/алюминия 5, 7 или 10 табл. 1 или 10 блистеров помещены в пачку картонную. 2 блистра по 5 табл. помещены в пачку картонную. **Для стационаров:** в пакете из ПВХ 100, 500 или 1000 табл. 1 пакет помещен в банку ПЭ высокой плотности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ХАЛАВЕН (HALAVEN®)

Эрибулин* 424

Eisai



СОСТАВ

Раствор для внутривенного введения 1 мл
активное вещество:

эрибулин мезилат 0,5 мг
вспомогательные вещества: эта, нол — 0,05 мл; хлористоводородная кислота и натрия гидроксид — до pH 6–9; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эрибулин относится к ингибиторам динатриевой микротрубочек нетаксановой группы, принадлежащим к галихондриновому ряду, представляя собой упрощенный синтетический аналог галихондрина В,

X

натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadai*. Эрибулин тормозит фазу роста микро, трубочек, не влияя на фазу окрачивания, ния, что приводит к формированию ту, булиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью. Проти, воопухоловое действие эрибулина реа, лизуется через тубулин-опосредован, ный антимитотический механизм, ве, душий к блокаде клеточного цикла в фазах G_2/M (стадии клеточного цикла GAP2/митоза) и нарушении форми, рования митотических веретен, что в итоге приводит к апоптотической ги, бели клетки в результате длительной блокировки митоза.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Распреде-* ление. Фармакокинетика эрибулина характеризуется быстрой фазой распределения, сменяемой продолжительной фазой выведения с конечным $T_{1/2}$ в среднем около 40 ч. Препарат имеет большой V_d (в среднем, варьирующим от 43 до 114 л/м²).

Эрибулин слабо связывается с белками плазмы. При концентрациях в плазме человека от 100 до 1000 нг/мл, доля связанного с белками плазмы эрибулина составляет от 49 до 65%.

Метаболизм. В первичной культуре гепатоцитов человека не было обнаружено индуцирующего потенциала эрибулина в отношении изоферментов 1А или 3А (в концентрациях до 5 мМ), а также 2С9 или 2С19 (до 10 мМ) цитохрома Р450.

После введения пациентам ¹⁴С-меченого эрибулина фракция неизмененного препарата в плазме была подавляющей. Концентрации метаболитов соответствовали менее 0,6% исходного эрибулина, подтверждающий тот факт, что значимых метаболитов эрибулина в организме человека не образуется.

Выведение. Эрибулин обладает низким значением клиренса (в среднем варьирующим от 1,16 до 2,42 л/ч/м²). При еженедельном введении эрибулина значимой кумуляции не наблюдается.

Фармакокинетические параметры эрибулина не зависят от дозы или времени в интервале от 0,22 до 4 мг/м². Выводится эрибулин главным образом с желчью. Транспортный белок, отвечающий за экскрецию препарата с желчью, в настоящее время неизвестен. Доклинические исследования указывают на участие в этом процессе Р-гликопротеина.

После введения пациентам ¹⁴С-меченого эрибулина примерно 82% дозы выводилось с калом и 9% — с мочой, что говорит о том, что почечный клиренс не является значимым путем выведения препарата. Большую часть радиоактивной метки в кале и моче представлял неизмененный эрибулин.

Фармакокинетика при печеночной недостаточности

Оценка фармакокинетики эрибулина у пациентов с легкой (класс А по Чайлд-Пью) или умеренной (класс В по Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (n=6) показала, что экспозиция эрибулина в первых двух группах пациентов была выше соответственно в 1,8 и 2,5 раза.

Применение препарата Халавен в дозе 1,1 мг/м² пациентами с легкой печеночной недостаточностью и в дозе 0,7 мг/м² пациентам с умеренной печеночной недостаточностью обеспечило примерно ту же экспозицию, что и при применении 1,4 мг/м² пациентами с нормальной функцией печени.

Халавен не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью).

Фармакокинетика при почечной недостаточности

Специальных исследований фармакокинетики эрибулина у больных с почечной недостаточностью не проводилось. Согласно доступным данным, предполагается, что средние метрические значения показателей системной экспозиции, нормализованные

ванных по дозе, у больных с легкими нарушениями функции почек (С креатинина — 50–80 мл/мин) будут соответствовать значениям у пациентов с нормальной функцией почек. Тем не менее, у больных с умеренными нарушениями функции почек (С креатинина — 30–50 мл/мин) средние, геометрические значения показателей системной экспозиции, нормализованных по дозе, увеличивались вдвое в сравнении с данными пациентов с нормальной функцией почек.

Влияние возраста, пола или расы на фармакокинетику

Данные популяционного анализа продемонстрировали отсутствие клинически значимого влияния возраста, пола или расы на фармакокинетические параметры эрибулина.

ПОКАЗАНИЯ. Монотерапия у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших ранее не менее двух различных режимов химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ;
- тяжелая печеночная недостаточность (отсутствие данных по применению);
- тяжелая почечная недостаточность (отсутствие данных по применению);
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: синдром врожденного удлинения интервала QT, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), электролитный дисбаланс (например гипокалиемия, гипомagnesемия), одновременный прием ЛС, уд-

линяющих интервал QT (в т.ч. антиаритмические IA и III классов).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данных о применении препарата Халавен у беременных нет. В доклинических исследованиях эрибулин оказывал эмбриотоксическое, фетотоксическое и тератогенное действие. Халавен не следует применять при беременности.

Данных о проникновении эрибулина или его метаболитов в грудное молоко, ко человека или животных нет. Поскольку риск для новорожденных и грудных детей не может быть исключен, Халавен не следует применять в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в.

Лечение препаратом Халавен следует проводить только под контролем врача, имеющего соответствующий опыт применения цитотоксических ЛС. Противорвотные средства рекомендуются в случае возникновения у пациента тошноты и рвоты.

Рекомендуемая доза препарата Халавен составляет 1,4 мг/м². Данная доза вводится в/в в течение 2–5 мин в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла.

Отсрочка введения очередной дозы в ходе терапии

Введение препарата Халавен в 1-й или 8-й день необходимо отложить при наличии какого-либо из следующих состояний:

- абсолютное число нейтрофилов (АЧН) <1·10⁹/л;
- количество тромбоцитов <75·10⁹/л;
- негематологическая токсичность 3-й или 4-й степени.

Введение препарата Халавен на 8-й день цикла может быть отложено максимум на 1 нед.

Если к 15-му дню токсические проявления не разрешились или их выраженность не уменьшилась до 2-й степени и менее, введение очередной дозы препарата следует пропустить;

, в случае разрешения или снижения выраженности токсических проявлений до 2-й степени или ниже к 15-му дню препарат Халавен должен вводиться в сниженной дозе, при этом продолжение следующего цикла лечения должно быть начато не ранее чем через 2 нед.

Снижение дозы в ходе лечения

Рекомендации по расчету дозы при возобновлении терапии приведены в таблице.

Таблица

Рекомендации по снижению дозы препарата Халавен

Нежелательные реакции после введения препарата Халавен	Рекомендуемая доза, мг/м ²
Нейтропения <0,5·10 ⁹ /л, продолжительностью более 7 дней	1,1
Нейтропения <1·10 ⁹ /л, осложненная лихорадкой или инфекцией	
Тромбоцитопения <25·10 ⁹ /л	
Тромбоцитопения <50·10 ⁹ /л, требующая переливания крови/тромбоцитарной массы	
Негематологические нежелательные реакции 3-й или 4-й степени	
Пропуск или отсрочка введения препарата на 8-й день в предыдущем цикле	
Рецидив любой из вышеуказанных гематологических или негематологических нежелательных реакций	
Несмотря на снижение дозы до 1,1 мг/м ²	0,7
Несмотря на снижение дозы до 0,7 мг/м ²	Прекращение терапии препаратом Халавен

После снижения дозы из-за токсичности ее обратное повышение в последующих циклах не рекомендуется.

Не требуется специальных действий в случае отмены лечения препаратом Халавен.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью. Рекомендуемая доза препарата Халавен для пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) составляет 1,1 мг/м² в/в в течение 2–5 мин в 1-й и 8-й дни 21-дневного лечебного цикла. Рекомендуемая доза препарата Халавен для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью) составляет 0,7 мг/м² в/в в течение 2–5 мин в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла терапии. Опыт применения препарата Халавен у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) отсутствует.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью. Специальных рекомендаций по изменению дозы у пациентов с легкой почечной недостаточностью нет. Рекомендуемая доза препарата Халавен для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (С1 креатинина — 30–50 мл/мин) составляет 1,1 мг/м² в/в в течение 2–5 мин в 1-й и 8-й дни 21-дневного лечебного цикла. Безопасность применения препарата Халавен у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (С1 креатинина <30 мл/мин) не изучалась.

Применение у детей. Данные по безопасности и эффективности препарата Халавен у пациентов моложе 18 лет отсутствуют.

Применение у лиц пожилого возраста. Специальных рекомендаций для лиц пожилого возраста по изменению дозы не предусмотрено.

Инструкции по разведению препарата перед введением

Препарат Халавен разводят в асептических условиях не более чем в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Препарат нельзя смешивать с другими ЛС, а также разводить в 5% растворе декстрозы.

Перед введением следует обеспечить хороший доступ к периферическим венам или к центральной вене. Халавен

не оказывает раздражающего или некрогизирующего действия в месте введения. В случае экстрavasации лечение должно быть симптоматическим.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Для обозначения частоты нежелательных явлений используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$ случаев); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (частота не может быть определена по имеющимся данным).

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто — нейтропения, лейкопения, анемия; часто — фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения.

Со стороны метаболизма: очень часто — снижение аппетита; часто — гипокалиемия, гипомagneмизм, обезвоживание, гипергликемия, гипофосфатемия.

Психические нарушения: часто — бессонница, депрессия.

Со стороны нервной системы: очень часто — периферическая нейропатия (сенсорная, моторная и сенсомоторная нейропатия), парестезии, полинейропатия (включая демиелинизирующую полинейропатию), головная боль; часто — дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность.

Со стороны органа зрения: часто — повышение слезоотделения, конъюнктивит.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто — головокружение, связанное с нарушением вестибулярного аппарата; нечасто — звон в ушах.

Со стороны ССС: часто — приливы, тахикардия; нечасто — тромбоз (включая тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии).

Со стороны органов дыхания, органов грудной клетки и средостения: часто — одышка, кашель, орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ри-

нора, назофарингит, ринит, инфекция верхних дыхательных путей; нечасто — интерстициальные заболевания легких.

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, запор, диарея, рвота; часто — стоматит, сухость ротовой полости, диспепсия, боль в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, кандидоз полости рта, вздутие живота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — повышение активности АЛТ и АСТ в крови; нечасто — нарушение функции печени, гипербилирубинемия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — дизурия, гематурия, протеинурия, почечная недостаточность, инфекция мочевыводящих путей.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — алопеция; часто — сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная потливость, ладонно-подошвенная эритродизестезия, сухость кожи, эритема, гипергидроз; нечасто — ангионевротический отек.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: очень часто — артралгия, миалгия; часто — боль в конечностях, мышечный спазм, мышечная слабость, мышечная боль, боль в спине, боль в груди, боль в костях.

Прочие: очень часто — утомляемость и астения, лихорадка; часто — воспаление слизистых оболочек, периферические отеки, озноб, гриппоподобный синдром, снижение массы тела, присоединение вторичных инфекций; нечасто — пневмония, нейтропенический сепсис, герпес слизистой оболочки полости рта, опоясывающий лишай.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Лекарственная несовместимость

Данный препарат нельзя смешивать с другими ЛС.

X

Раствор для инъекций Халавен 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, эфавиренс, эмтрицитабин, верапамил, кларитромицин, хинин, хинидин, дизопирамид), являющихся ингибиторами печеночных транспортных белков (органический анионтранспортирующий белок (OATPs), Р-гликопротеин, белки множественной лекарственной устойчивости (МСП) и др.).

Не рекомендуется одновременный прием с рифампицином, карбамазепином, фенитоином, зверобоем продырявленным, поскольку эти препараты могут привести к заметному снижению концентрации эрибулина в плазме.

Лекарственное взаимодействие с ингибиторами изофермента CYP3A4 цитохрома P450 не ожидается. Клинически значимых различий в экспозиции эрибулина (AUC и C_{max}) при его применении совместно с кетокозолом (ингибитор изофермента CYP3A4) не наблюдалось.

Эрибулин не оказывает ингибирующего действия на изоферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 в терапевтическом диапазоне концентраций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* в одном из случаев передозировки пациенту ошибочно было введено 8,6 мг препарата Халавен (примерно в 4 раза выше запланированной дозы), в результате чего развилась реакция гиперчувствительности 3-й степени на 3-й день и нейтропения 3-й степени — на 7-й.

Лечение: обе нежелательные реакции разрешились при помощи поддерживающей терапии. Антидот при передозировке препаратом Халавен неизвестен.

В случае передозировки рекомендуется постоянное наблюдение за пациентом и использование симптоматической терапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Гематологические*

Миелосупрессия является дозозависимой и в первую очередь выражается в виде нейтропении. Среднее время до ожидаемого минимума числа нейтрофилов (надир) составляло 13 дней, а среднее время до восстановления после тяжелой нейтропении ($<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) составило 8 дней. У каждого пациента перед введением любой дозы препарата Халавен следует провести клинический анализ крови. Лечение препарата, том Халавен можно начинать только при АЧН выше $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и числе тромбоцитов выше $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Менее чем у 5% пациентов, получающих Халавен, наблюдалась фебрильная нейтропения. При развитии у пациента фебрильной нейтропении, а также при тяжелой нейтропении или тромбоцитопении следует скорректировать лечение в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

При активности АЛТ или АСТ, превышающей ВГН более чем втрое, у пациента повышается риск развития нейтропении 4-й степени и фебрильной нейтропении. При значениях билирубина, превышающих ВГН более чем в полтора раза, также повышается риск развития нейтропении 4-й степени и фебрильной нейтропении, хотя данные, подтверждающие эту зависимость, ограничены.

При тяжелой нейтропении, по решению лечащего врача и в соответствии с действующими рекомендациями, может быть назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или его аналог.

Периферическая нейропатия

Следует вести постоянное наблюдение за возможными признаками периферической моторной или сенсорной нейропатии у пациентов.

В клинической практике было пока, зано, что у пациентов с нейропатией, имевшейся до начала терапии препарата Халавен, не наблюдался больший риск развития новых или ухудшения уже имеющихся ее симптомов, в отличие от пациентов, не имевших периферической нейропатии до начала терапии препаратом Халавен.

Влияние на репродуктивную функцию
Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о необходимости предохранения от беременности при использовании ими или их партнерами препарата Халавен, а также об обязательном применении эффективных методов контрацепции в период лечения препаратом Халавен и в течение 3 мес после его завершения.

В доклинических исследованиях наблюдалась тестикулярная токсичность препарата. До начала лечения пациентам мужского пола следует обратиться за консультацией по поводу консервации спермы, поскольку при лечении препаратом Халавен существует вероятность развития необратимого бесплодия.

Удлинение интервала QT
Удлинение интервала QT отмечалось на 8-й день, независимо от концентрации эрибулина и при нормальных значениях интервала в 1-й день. На фоне лечения препаратом Халавен мониторинг ЭКГ рекомендуется проводить у пациентов с сердечной недостаточностью и брадиаритмиями, а также при одновременном приеме ЛС, удлиняющих интервал QT (в т.ч. антиаритмических IA и III классов). До начала лечения препаратом Халавен рекомендуется устранить электролитный дисбаланс (например гипокалиемию, гипомagneмию), а на фоне лечения мониторировать содержание этих электролитов в крови.

Не рекомендуется назначать препарат Халавен больным, имеющим синдром врожденного удлинения интервала QT.

Специальные меры предосторожности при утилизации и использовании
Подготовка и введение препарата может осуществляться исключительно лицами, имеющими соответствующий опыт работы с цитостатиками.

Халавен представляет собой цитотоксический противоопухолевый препарат, и при работе с ним, как и с другими токсичными веществами, следует проявлять осторожность. 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 места контакта необходимо тщательно промыть водой. При беременности не следует работать с препаратом Халавен.

Хранение вскрытой упаковки

С микробиологической точки зрения Халавен следует использовать немедленно. Хранение препарата после вскрытия упаковки или после его разведения не предусмотрено, за исключением тех ситуаций, когда хранение такого препарата осуществляется в контролируемых и стандартизованных асептических условиях.

Если препарат не применяется сразу же после вскрытия упаковки, за сроки и условия его хранения отвечает лицо, работающее с препаратом.

Если Халавен не применяется в виде неразведенного раствора сразу же после вскрытия упаковки, максимальный срок хранения при 25 °C на рассеянном свете составляет 4 ч, а в условиях холодильника (2–8 °C) — 24 ч.

Разведенный раствор препарата Халавен (в концентрациях от 0,02 мг/мл до 0,2 мг/мл в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций) может храниться не более 24 ч при температуре 2–8 °C, за исключением тех ситуаций, когда разведение исходного раствора осуществлялось в стандартизованных контролируемых асептических условиях.

X

Неиспользованные остатки препарата, та и использованные материалы следует утилизировать согласно действующим в РФ требованиям.

Влияние на способность управления автомобилем и работы с механизмами. При приеме препарата Хилаквен могут наблюдаться такие побочные эффекты, как усталость или головокружение, которые могут оказывать слабое или умеренное воздействие на возможность управлять автомобилем или использовать механизмы. Пациентов следует информировать о том, что при появлении чувства усталости или головокружения им нельзя управлять автомобилем или использовать механизмы.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутривенного введения, 0,5 мг/мл. По 2 мл препарата во флаконе из прозрачного бесцветного гидролитического стекла типа I (Ф.США) номинальной вместимостью 5 мл, укупоренном серыми бутылкаучучковыми пробками с тефлоновым покрытием (Teflon® 2) и закатанным алюминиевыми колпачками, снабженными отрывными пластиковыми дисками (*flip off*) синего цвета. По 1 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ХИЛАК® ФОРТЕ (HYLAK® FORTE)

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
(Израиль)

СОСТАВ

★ Капли для приема

внутри 100 мл
активные вещества:

беззародышевые водные субстра-
ты продуктов обмена веществ:

Escherichia coli DSM

4087 24,9481 г

Streptococcus faecalis

DSM 4086 12,4741 г

Lactobacillus acidophilus

DSM 4149 12,4741 г

Lactobacillus helveticus

DSM 4183 49,896 г

вспомогательные вещества: на-
трия фосфат гептагидрат; калия
фосфат; молочная кислота; фос-
форная кислота концентриро-
ванная; калия сорбат; лимонной
кислоты моногидрат

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Прозрачный от свет-
ло-желтого до желто-коричневого
цвета раствор с характерным кисло-
вым запахом.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Хилак
форте регулирует равновесие кишеч-
ной микрофлоры и нормализует ее со-
став. Благодаря содержанию в составе
Хилака форте продуктов обмена нор-
мальной микрофлоры, препарат спо-
собствует восстановлению нормаль-
ной микрофлоры кишечника биоло-
гическим путем и позволяет сохра-
нить физиологические и биологиче-
ские функции слизистой оболочки
кишечника.

Входящие в состав Хилака форте
биосинтетическая молочная кислота
и ее буферные соли восстанавливают
нормальное значение кислотности в



капли для приема внутрь, фл.-кап.
30, 100 мл, пач. картон. 1

Хилак® форте

ЖКТ независимо от того, страдает ли пациент от повышенной или пониженной кислотности.

На фоне ускорения развития нормальных симбионтов кишечника под действием Хилака форте нормализуется естественный синтез витаминов группы В и К.

Содержащиеся в препарате Хилак форте короткоцепочечные летучие жирные кислоты обеспечивают восстановление поврежденной микрофлоры кишечника при инфекционных заболеваниях ЖКТ, стимулируют регенерацию эпителиальных клеток кишечной стенки, восстанавливают нарушенный водно-электролитный баланс в просвете кишки.

Имеются данные о том, что Хилак форте усиливает защитные функции организма благодаря стимуляции иммунного ответа.

При применении Хилака форте отмечается ускорение выведения сальмонелл у грудных детей после сальмонеллезного энтерита, что обусловлено стимуляцией роста ацидофильной анаэробной кишечной флоры и ее последующим антагонистическим воздействием на сальмонеллы.

ПОКАЗАНИЯ

- нарушение физиологической флоры тонкого и толстого кишечника (во время и после лечения антибиотиками или сульфаниламидами, лучевой терапии);
- синдром недостаточности пищеварения, диспепсия;
- диарея, метеоризм, запор;
- гастроэнтерит, колит, синдром старческого кишечника (хронический атрофический гастроэнтерит);
- расстройства со стороны ЖКТ, вызванные сменой климата;
- гипо- и ацидные состояния;
- энтерогенные заболевания желчного пузыря и печени;
- аллергические кожные заболевания (крапивница, эндогенно обусловленная хроническая экзема);

- сальмонеллез в стадии реконвалесценции (в т.ч. детей грудного возраста).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к компонентам препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата Хилак форте в период беременности и лактации считается безопасным. Однако решение о назначении препарата принимает лечащий врач.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, до или во время приема пищи, разбавляя небольшим количеством жидкости (исключая молоко), 3 раза в сутки. Взрослым — по 40–60 капель на 1 прием, детям — по 20–40 капель, младенцам — по 15–30 капель. После улучшения состояния суточная доза может быть уменьшена наполовину.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Хилак форте хорошо переносится больными любого возраста.

Побочные действия до настоящего времени не наблюдались.

Возможны аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница); запор, диарея.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Под влиянием антацидных препаратов возможна нейтрализация молочной кислоты, входящей в состав препарата Хилак форте.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Никаких специальных мероприятий за исключением обычного медицинского наблюдения не требуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Не рекомендуется одновременный прием данного препарата с молоком и молочными продуктами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капли для приема *внутрь*. По 30 или 100 мл препарата во флаконах темного стекла, укупоренных пробками-капельницами и закручивающихся пластмассовыми крышками с контролем первого вскрытия. По 1 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

Без рецепта.

ЦИБОР® 2500 (ZIBOR 2500)**Бемипарин натрия*** 65*Berlin-Chemie AG/Menarini Group
(Германия)***СОСТАВ****Раствор для подкожного****введения. 1 шприц****активное вещество:**бемипарин натрия
(низкомолекулярного
гепарина натриевая
соль)

2500 МЕ

антифак-
тора-Ха**вспомогательные вещества:** вода
для инъекций — до 0,2 мл**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Прозрачный бесцветный
или светло-желтый раствор.**ХАРАКТЕРИСТИКА.** Бемипарин
натрия (низкомолекулярного гепари-
на натриевая соль) — действующее ве-
щество Цибора® 2500 — получают пу-
тем деполимеризации гепарина на-
трия, выделяемого из слизистой обо-лочки кишечника свиней. Средняя
молекулярная масса — 3000–4200 Да.
Молекулярно-массовое распределе-
ние бемипарина натрия следующее:, низкомолекулярная фракция (не
более 2000 Да) — не более 35%;, фракция с молекулярной массой
(2000–6000 Да) — 50–75%;, высокомолекулярная фракция (не
менее 6000 Да) — не более 15%.Антифактор-Ха активность бемипа-
рина натрия составляет 80–120
МЕ/мл, а антифактор-Па активность
составляет 5–20 МЕ/мл в пересчете
на сухое вещество. Соотношение ак-
тивностей антифактор-Ха/антифак-
тор-Па приблизительно равно 8.**ФАРМАКОДИНАМИКА.** Бемипа-
рин натрия является антикоагулян-
том прямого действия и относится к
группе низкомолекулярных гепари-
нов. Снижение свертываемости крови
под влиянием бемипарина натрия
связано с тем, что он усиливает угне-
тающее действие антитромбина III на
ряд факторов свертывания крови (Ха
и в меньшей степени — на Па).**ФАРМАКОКИНЕТИКА.** Абсорб-
ция и элиминация препарата описы-
ваются линейной кинетикой 1-го по-
рядка.**Абсорбция.** После п/к введения беми-
парин натрия быстро всасывается,
биодоступность составляет 96%.
Максимальная антифактор-Ха ак-
тивность в плазме крови при введе-
нии препарата в профилактических
дозах — 2500 и 3500 МЕ — достига-
ется через 2–3 ч с пиками активности
порядка (0,34±0,08) и (0,45±0,07) МЕ
антифактор-Ха/мл соответственно.
Антифактор-Па активность при вве-
дении препарата в вышеуказанных
дозах не обнаруживается.Максимальная антифактор-Ха ак-
тивность в плазме при введении пре-
парата в терапевтических дозах —
5000, 7500, 10000 и 12500 МЕ — до-
стигается через 3–4 ч с пиками актив-
ности порядка (0,54±0,06);

($1,22 \pm 0,27$); ($1,42 \pm 0,19$) и ($2,03 \pm 0,25$) МЕ антифактор-Ха/мл соответствует. Антифактор-Па активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена, на при введении препарата в следующие дозы: 7500, 10000 и 12500 МЕ.

Элиминация. При введении бемипа, рина натрия в дозе 2500–12500 МЕ $T_{1/2}$ составляет около 5–6 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки. В настоящее время данных, описывающих способность бемипарина натрия связываться с белками плазмы, его метаболизм и выведение у человека, не имеется.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях;
- профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства);
- вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска;
- профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней;
- подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе;
- активные кровотечения и нарушения свертываемости крови;
- тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы;
- травмы или оперативные вмешательства в области ЦНС, органов зрения и слуха;
- синдром ДВС в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении;

- острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит;
- органические нарушения с повышением риском кровотечений (активная язвенная болезнь желудка, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия);
- детский возраст.

С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

В связи с отсутствием достоверных клинических данных, подтверждающих безопасность применения препарата при беременности, применять Цибор® 2500 при беременности следует только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком, поэтому при необходимости применения Цибора® 2500 в период лактации грудное вскармливание на период приема препарата следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к.

Общехирургические вмешательства с умеренным риском венозной тромбоэмболии. В день хирургического вмешательства вводят 2500 МЕ антифактора-Ха за 2 ч до начала или через 6 ч после операции. В последующие дни вводят по 2500 МЕ антифактора-Ха каждые 24 ч.

Ортопедические операции с высоким риском венозной тромбоэмболии. В день хирургического вмешательства вводят 3500 МЕ антифактора-Ха за 2 ч до начала или через 6 ч после опера-

ции. В последующие дни вводят по 3500 МЕ антифактора-Ха каждые 24 ч. Для выполнения данного режима дозирования необходимо использовать препарат Цибор® 3500.

Профилактическое лечение необходимо проводить по назначению врача в течение не менее 7–10 дней после хирургического вмешательства до момента снижения риска развития тромбозомболических осложнений или до полной мобилизации пациента.

Профилактика тромбозомболии у пациентов без хирургического вмешательства. Рекомендованная суточная доза бемипарина натрия — 2500 или 3500 МЕ, в зависимости от степени риска развития тромбозомболии.

Профилактическое лечение необходимо проводить по назначению врача в течение периода риска развития тромбозомболических осложнений или до полной мобилизации пациента.

Вторичная профилактика рецидивов венозной тромбозомболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска. Бемипарин натрия можно вводить в суточной дозе 3500 МЕ пациентам, получающим лечение антикоагулянтами по поводу тромбоза глубоких вен с легочной эмболией или без нее, в качестве терапевтической альтернативы лечению пероральными антикоагулянтами или же в тех случаях, когда последние противопоказаны. Продолжительность курса лечения — не более 3 мес.

Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. У пациентов, находящихся на повторном гемодиализе с длительностью сеансов не более 4 ч, при условии отсутствия риска кровотечений, профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения в процессе гемодиализа достигается путем введения одной, кратной дозы в форме болюсной инъекции препарата в артериальное рус-

ло в начале сеанса диализа. Одно, кратная доза для пациентов с массой тела менее 60 кг составляет 2500 МЕ, для пациентов с массой тела более 60 кг — 3500 МЕ.

Коррекция доз для пожилых пациентов не требуется.

Данных, позволяющих дать рекомендации по коррекции доз бемипарина натрия для пациентов с нарушением функции печени и почек, не имеется. *Способ применения (техника проведения подкожной инъекции).* Шприцы готовы для непосредственного применения и не требуют стерилизации. Препарат вводят в подкожно-жировой слой переднебоковой области живота или заднебоковой области поясницы (тали), попеременно с правой и с левой стороны. Иглу вводят на всю глубину перпендикулярно (вертикально), а не под углом, в складку кожи, формируемую большим и указательным пальцами. Складку кожи не расправляют, удерживая ее до завершения инъекции. Место инъекции не растирать!

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции (приблизительно у 15% пациентов).

Долгосрочная терапия гепарином может приводить к развитию остеопороза.

Частота побочных эффектов при назначении бемипарина-натрия соответствует таковой для других низкомолекулярных гепаринов, и приводится ниже.

Очень часто ($\geq 1/10$) — экхимоз в месте инъекции.

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$) — гематома и боль в месте инъекции, кровотечение (в области кожи, слизистых оболочек, ран, ЖКТ, мочеполового тракта), легкое проходящее повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ) и ГГТ.

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) — кожные аллергические реакции (крапивница,

зуд), легкая преходящая тромбоцитопения I типа (см. «Особые указания»). Редко ($<1/1000$) — анафилактические реакции (тошнота, рвота, лихорадка, одышка, бронхоспазм, отек гортани, гипотензия, крапивница, зуд), тяжелая тромбоцитопения II типа, некроз кожи в месте инъекции, эпидуральная и спинномозговая гематома после эпидуральной или спинномозговой анестезии или люмбальной пункции (см. «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Бемипарин натрия нельзя смешивать в одном контейнере с другими препаратами для парентерального введения.

Не рекомендуется одновременное на, значение бемипарина натрия с антагонистами витамина К и другими антикоагулянтами, ацетилсалициловой кислотой и другими салицилатами и НПВС, тиклопидином, клопидогрелом и другими ингибиторами агрегации тромбоцитов, системными ГКС и декстраном в связи с потенцированием фармакологического действия бемипарина натрия и повышением риска возникновения кровотечений. В случае неизбежности соответствующей комбинированной терапии бемипарин натрия следует применять под тщательным клиническим и лабораторным контролем.

Одновременное применение лекарственных препаратов, повышающих концентрацию калия в сыворотке, также необходимо осуществлять только под тщательным медицинским контролем.

Применение бемипарина натрия, как и других препаратов гепарина, одно, временно с нитроглицерином для в/в введения приводит к снижению эффективности антикоагулянта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможны проявления геморрагического синдрома.

Лечение: незначительные кровотечения редко требуют специального лечения; значительные (с риском тром,

боза) — могут потребовать назначения протамина сульфата (протамина сульфат приводит к частичному снижению антифактора-Ха активности бемипарина натрия в течение 2 ч после в/в введения в дозе 1,4 мг/100 МЕ антифактора-Ха).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Бемипарин натрия нельзя вводить в/м.

Во избежание риска развития гематом в период терапии препаратом Цибор® 2500 не следует использовать в/м путь введения для других лекарственных препаратов.

Различные низкомолекулярные гепарины не всегда обладают эквивалентной активностью, поэтому для каждого препарата данного класса необходимо соблюдение специфического режима дозирования и способа применения.

Бемипарин натрия, как и другие низкомолекулярные гепарины, может подавлять надпочечниковую секрецию альдостерона, что может приводить к гиперкалиемии, в особенности у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, предшествующим метаболическим ацидозом, повышенной концентрацией калия в плазме или у пациентов, принимающих калийсберегающие препараты. Риск развития гиперкалиемии повышается пропорционально длительности терапии, но такая гиперкалиемия, как правило, обратима. У пациентов группы риска перед началом терапии препаратом Цибор® 2500 необходимо определять электролиты плазмы и регулярно контролировать соответствующие показатели в процессе лечения, в особенности если продолжительность терапии препаратом превышает семь дней.

В редких случаях в начале терапии гепарином наблюдается легкая преходящая тромбоцитопения I типа (количество тромбоцитов — $100000-150000/\text{мм}^3$), связанная с временной активацией тромбоцитов (см.

«Побочные действия»). Как правило, такое состояние не вызывает осложнений и не требует прекращения терапии препаратом Цибор® 2500.

В редких случаях при терапии гепарином наблюдается развитие тяжелой иммунной тромбоцитопении II типа с количеством тромбоцитов значительно ниже $100000/\text{мм}^3$ (см. «Побочные действия»). Такая реакция обычно возникает между 5-м и 21-м днями терапии. У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в анамнезе это осложнение может развиться в более ранние сроки. Рекомендуется проводить подсчет тромбоцитов перед началом терапии препаратом Цибор® 2500, в первый день терапии, далее — регулярно с 3–4-дневными интервалами и по окончании терапии препаратом. В случае значительного снижения числа тромбоцитов (от 30 до 50%), сочетающегося с положительными или неизвестными результатами исследований *in vitro* на наличие антитромбоцитарных антител в присутствии бемипарина натрия или других низкомолекулярных гепаринов и/или гепаринов необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Цибор® 2500 и назначить альтернативное лечение.

Как и при назначении других гепаринов, при применении бемипарина натрия наблюдались случаи некроза кожи, иногда с предшествующим покраснением или болезненными эритематозными пятнами (см. «Побочные действия»). В таких случаях терапию препаратом Цибор® 2500 следует немедленно прекратить.

Профилактическое применение гепарина в сочетании с проведением эпидуральной или спинномозговой анестезии или люмбальной пункции в редких случаях может приводить к развитию эпидуральной или спинномозговой гематомы, вследствие чего может развиться длительный или стойкий паралич (см. «Побочные

действия»). Риск развития гематомы повышается при использовании эпидуральной или спинномозговой катетера для проведения анестезии, при сопутствующем применении препаратов, влияющих на свертываемость крови, таких как НПВС, ингибиторы агрегации тромбоцитов или антикоагулянты (см. «Взаимодействие»), а также при травматической или повторной пункции.

При принятии решения об интервале времени между последним введением гепарина в профилактической дозе и введением либо удалением эпидурального или спинномозгового катетера необходимо учитывать характеристики препарата и профиль пациента. После удаления катетера следующую дозу бемипарина натрия можно вводить не ранее чем через 4 ч и только после завершения хирургической процедуры.

При принятии решения о назначении терапии антикоагулянтами в контексте проведения эпидуральной или спинномозговой анестезии необходимо соблюдать исключительную осторожность, включая частый контроль с целью обнаружения признаков и симптомов неврологических нарушений, таких как боли в спине, нарушение чувствительности и моторики (онемение и слабость нижних конечностей), а также дисфункции кишечника и мочевого пузыря. Средний медицинский персонал должен быть обучен выявлению данных признаков и симптомов. Пациенты должны быть проинструктированы на предмет необходимости немедленного информирования медсестер или врачей при возникновении указанных симптомов.

При подозрении на наличие эпидуральной или спинномозговой гематомы необходимо срочное установление диагноза с принятием терапевтических мер, вплоть до медуллярной декомпрессии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Препарат не влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для подкожного введения, 2500 МЕ. По 0,2 мл препарата в шприце НУРАК® SCF® из бо, росиликатного стекла (тип I, Евр.Ф.) с номинальной вместимостью 0,5 мл. По 2 шприца в контурной ячейковой упаковке (блистере). По 1, 5, 15 или 50 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЦИБОР® 3500 (ZIBOR 3500)

Бемипарин натрия* 65
Berlin-Chemie AG/Menarini Group
(Германия)



СОСТАВ

Раствор для подкожного введения. 1 шприц
активное вещество:
бемипарин натрия
(низкомолекуляр, ного гепарина на, триевая соль) 3500 МЕ
антифактора-Ха

вспомогательные вещества: вода для инъекций — до 0,2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Бемипарин натрия (низкомолекулярного гепарина, на натриевая соль) — действующее вещество Цибора® 3500 — получают путем деполимеризации гепарина на, трия, выделяемого из слизистой оболочки кишечника свиней. Средняя молекулярная масса — 3000–4200 Да. Молекулярно-массовое распределение бемипарина натрия следующее:

, низкомолекулярная фракция (не более 2000 Да) — не более 35%;

, фракция с молекулярной массой (2000–6000 Да) — 50–75%;

, высокомолекулярная фракция (не менее 6000 Да) — не более 15%.

Антифактор-Ха активность бемипарина натрия составляет 80–120 МЕ/мл, а антифактор-IIa активность составляет 5–20 МЕ/мл в пересчете на сухое вещество. Соотношение активностей антифактор-Ха/антифактор-IIa приблизительно равно 8.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Бемипарин натрия является антикоагулянт, том прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепарина, нов. Снижение свертываемости крови под влиянием бемипарина натрия связано с тем, что он усиливает угнетающее действие антитромбина III на ряд факторов свертывания крови (Ха и в меньшей степени — на Па).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция и элиминация препарата описываются линейной кинетикой 1-го порядка.

Абсорбция. После п/к введения бемипарин натрия быстро всасывается, биодоступность составляет 96%. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах — 2500 МЕ и 3500 МЕ — достигается через 2–3 ч с пиками активно,

сти порядка $(0,34 \pm 0,08)$ и $(0,45 \pm 0,07)$ МЕ антифактор-Ха/мл соответств. венно. Антифактор-Па активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается.

Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в терапевтических дозах — 5000, 7500, 10000 и 12500 МЕ — достигается через 3–4 ч с пиками активности порядка $(0,54 \pm 0,06)$; $(1,22 \pm 0,27)$; $(1,42 \pm 0,19)$ и $(2,03 \pm 0,25)$ МЕ антифактор-Ха/мл соответств. венно. Антифактор-Па активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в следующих дозах: 7500, 10000 и 12500 МЕ.

Элиминация. При введении бемипарина натрия в дозе 2500–12500 МЕ $T_{1/2}$ составляет около 5–6 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки. В настоящее время данных, описывающих способность бемипарина натрия связываться с белками плазмы, его метаболизм и выведение у человека, не имеется.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях;
- профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства);
- вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска;
- профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней;
- подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопе-

нию, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе;

- активные кровотечения и нарушения свертываемости крови;
- тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы;
- травмы или оперативные вмешательства в области ЦНС, органов зрения и слуха;
- синдром ДВС в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении;
- острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит;
- органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия);
- детский возраст.

С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В связи с отсутствием достоверных клинических данных, подтверждающих безопасность применения препарата при беременности, применение Цибора® 3500 при беременности следует только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком, поэтому при необходимости применения Цибора® 3500 в период лактации грудное вскармливание на период приема препарата следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к.

Общехирургические вмешательства с умеренным риском венозной тромбо-

эмболии. В день хирургического вмешательства вводят 2500 МЕ антифактора-Ха за 2 ч до начала или через 6 ч после операции. В последующие дни вводят по 2500 МЕ антифактора-Ха каждые 24 ч. Для выполнения данного режима дозирования необходимо использовать препарат Цибор® 2500.

Ортопедические операции с высоким риском венозной тромбозэмболии. В день хирургического вмешательства вводят 3500 МЕ антифактора-Ха за 2 ч до начала или через 6 ч после операции. В последующие дни вводят по 3500 МЕ антифактора-Ха каждые 24 ч. Профилактическое лечение необходимо проводить по назначению врача в течение не менее 7–10 дней после хирургического вмешательства до момента снижения риска развития тромбозэмболических осложнений или до полной мобилизации пациента.

Профилактика тромбозэмболии у пациентов без хирургического вмешательства. Рекомендованная суточная доза бемипарина натрия — 2500 или 3500 МЕ, в зависимости от степени риска развития тромбозэмболии.

Профилактическое лечение необходимо проводить по назначению врача в течение периода риска развития тромбозэмболических осложнений или до полной мобилизации пациента.

Вторичная профилактика рецидивов венозной тромбозэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска. Бемипарин натрия можно вводить в суточной дозе 3500 МЕ пациентам, получающим лечение антикоагулянтами по поводу тромбоза глубоких вен с легочной эмболией или без нее, в качестве терапевтической альтернативы лечению пероральными антикоагулянтами или же в тех случаях, когда последние противопоказаны. Продолжительность курса лечения — не более 3 мес.

Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. У пациентов, находящихся на по-

вторном гемодиализе с длительностью сеансов не более 4 ч, при условии отсутствия риска кровотечений, профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения в процессе гемодиализа достигается путем введения одной кратной дозы в форме болюсной инъекции препарата в артериальное русло в начале сеанса диализа. Одна кратная доза для пациентов с массой тела менее 60 кг составляет 2500 МЕ, для пациентов с массой тела более 60 кг — 3500 МЕ.

Коррекция доз для пожилых пациентов не требуется.

Данных, позволяющих дать рекомендации по коррекции доз бемипарина натрия для пациентов с нарушением функции печени и почек, не имеется.

Способ применения (техника проведения подкожной инъекции). Шприцы готовы для непосредственного применения и не требуют стерилизации. Препарат вводят в подкожно-жировой слой переднебоковой области живота или заднебоковой области пояса (тали), попеременно с правой и с левой стороны. Иглу вводят на всю глубину перпендикулярно (вертикально), а не под углом, в складку кожи, формируемую большим и указательным пальцами. Складку кожи не расправляют, ударив ее до завершения инъекции. Место инъекции не растирать!

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции (приблизительно у 15% пациентов). Долгосрочная терапия гепарином может приводить к развитию остеопороза.

Частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует таковой для других низкомолекулярных гепаринов и приводится ниже.

Очень часто ($\geq 1/10$) — экхимоз в месте инъекции.

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$) — гематома и боль в месте инъекции, кровотечение (в области кожи, слизистых оболочек, ран, ЖКТ, мочеполового тракта), легкое преходящее повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ) и ГГТ.

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) — кожные аллергические реакции (крапивница, зуд), легкая преходящая тромбоцитопения I типа (см. «Особые указания»). Редко ($< 1/1000$) — анафилактические реакции (тошнота, рвота, лихорадка, одышка, бронхоспазм, отек гортани, гипотензия, крапивница, зуд), тяжелая тромбоцитопения II типа, некроз кожи в месте инъекции, эпидуральная и спинномозговая гематома после эпидуральной или спинномозговой анестезии или люмбальной пункции (см. «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Бемипарин натрия нельзя смешивать в одном контейнере с другими препаратами для парентерального введения.

Не рекомендуется одновременное назначение бемипарина натрия с антагонистами витамина К и другими антикоагулянтами, ацетилсалициловой кислотой и другими салицилатами и НПВС, тиклопидином, клопидогрелем и другими ингибиторами агрегации тромбоцитов, системными ГКС и декстраном в связи с потенцированием фармакологического действия бемипарина натрия и повышением риска возникновения кровотечений. В случае неизбежности соответствующей комбинированной терапии бемипарин натрия следует применять под тщательным клиническим и лабораторным контролем.

Одновременное применение лекарственных препаратов, повышающих концентрацию калия в сыворотке, также необходимо осуществлять только под тщательным медицинским контролем.

Применение бемипарина натрия, как и других препаратов гепарина, одно-

временно с нитроглицерином для в/в введения приводит к снижению эффективности антикоагулянта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможные проявления геморрагического синдрома.

Лечение: незначительные кровотечения редко требуют специального лечения; значительные (с риском тромбоза) могут потребовать назначения протамина сульфата (протамина сульфат приводит к частичному снижению антифактор-Ха активности бемипарина натрия в течение 2 ч после в/в введения в дозе 1,4 мг/100 МЕ антифактора-Ха).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Бемипарин натрия нельзя вводить в/м.

Во избежание риска развития гематом в период терапии препаратом Цибор® 3500 не следует использовать внутримышечный путь введения для других лекарственных препаратов.

Различные низкомолекулярные гепарины не всегда обладают эквивалентной активностью, поэтому для каждого препарата данного класса необходимо соблюдение специфического режима дозирования и способа применения.

Бемипарин натрия, как и другие низкомолекулярные гепарины, может подавлять надпочечниковую секрецию альдостерона, что может приводить к гиперкалиемии, в особенности у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, предшествующим метаболическим ацидозом, повышенной концентрацией калия в плазме или у пациентов, принимающих калийсберегающие препараты. Риск развития гиперкалиемии повышается пропорционально длительности терапии, но такая гиперкалиемия, как правило, обратима. У пациентов группы риска перед началом терапии препаратом Цибор® 3500 необходимо определять электролиты плазмы и регулярно контролировать соответствующие показатели.

ли в процессе лечения, в особенности если продолжительность терапии препаратом превышает семь дней.

В редких случаях в начале терапии гепарином наблюдается легкая преходящая тромбоцитопения I типа (количество тромбоцитов — 100000–150000/мм³), связанная с временной активацией тромбоцитов (см. «Побочные действия»). Как правило, такое состояние не вызывает осложнений и не требует прекращения терапии препаратом Цибор® 3500.

В редких случаях при терапии гепарином наблюдается развитие тяжелой иммунной тромбоцитопении II типа с количеством тромбоцитов значительно ниже 100000/мм³ (см. «Побочные действия»). Такая реакция обычно возникает между 5-м и 21-м днями терапии. У пациентов с гепарининдуцированной тромбоцитопенией в анамнезе это осложнение может развиться в более ранние сроки. Рекомендуется проводить подсчет тромбоцитов перед началом терапии препаратом Цибор® 3500, в первый день терапии, далее — регулярно с 3–4-дневными интервалами и по окончании терапии препаратом. В случае значительного снижения числа тромбоцитов (от 30 до 50%), сочетающегося с положительными или неизвестными результатами исследований *in vitro* на наличие антигепаринных антител в присутствии бемипарина натрия или других низкомолекулярных гепаринов и/или гепаринов, необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Цибор® 3500 и назначить альтернативное лечение.

Как и при назначении других гепаринов, при применении бемипарина натрия наблюдались случаи некроза кожи, иногда с предшествующим покраснением или болезненными эритематозными пятнами (см. «Побочные действия»). В таких случаях терапию препаратом Цибор® 3500 следует немедленно прекратить.

Профилактическое применение гепарина в сочетании с проведением эпидуральной или спинномозговой анестезии или люмбальной пункции в редких случаях может приводить к развитию эпидуральной или спинномозговой гематомы, вследствие чего может развиться длительный или устойчивый паралич (см. «Побочные действия»). Риск развития гематомы повышается при использовании эпидурального или спинномозгового катетера для проведения анестезии, при сопутствующем применении препаратов, влияющих на свертываемость крови, таких как НПВС, ингибиторы агрегации тромбоцитов или антикоагулянты (см. «Взаимодействие»), а также при травматической или повторной пункции.

При принятии решения об интервале времени между последним введением гепарина в профилактической дозе и введением либо удалением эпидурального или спинномозгового катетера необходимо учитывать характеристику препарата и профиль пациента. После удаления катетера следующую дозу бемипарина натрия можно вводить не ранее чем через 4 ч и только после завершения хирургической процедуры.

При принятии решения о назначении терапии антикоагулянтами в контексте проведения эпидуральной или спинномозговой анестезии необходимо соблюдать исключительную осторожность, включая частый контроль с целью обнаружения признаков и симптомов неврологических нарушений, таких как боли в спине, нарушение чувствительности и моторики (онемение и слабость нижних конечностей), а также дисфункции кишечника и мочевого пузыря. Средний медицинский персонал должен быть обучен выявлению данных признаков и симптомов. Пациенты должны быть проинструктированы на предмет необходимости немедленного информирования медсестер или врачей

при возникновении указанных симптомов. При подозрении на наличие эпидуральной или спинномозговой гематомы необходимо срочное установление диагноза с принятием терапевтических мер, вплоть до медулярной декомпрессии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Препарат не влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для подкожного введения 3500 МЕ. По 0,2 мл препарата в шприце НУРАК® SCF® из боросиликатного стекла (тип I, Евр.Ф.) с номинальной вместимостью 0,5 мл. По 2 шприца в контурной ячейковой упаковке (блистере). По 1, 5, 15 или 50 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Ципротерон* (Cypoterone*)

📁 **Синонимы**

Андрокур®: табл. (Bayer Pharmaceuticals AG) 50
Андрокур® Дено: р-р для в/м введ. масл. (Bayer Pharmaceuticals AG) 50

ЭЛОКСАТИН® (ELOXATIN)

Оксалиплатин* 273

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мл
активное вещество:
оксалиплатин 5 мг
вспомогательные вещества: вода для инъекций — 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный, бесцветный раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Оксалиплатин является противоопухолевым препаратом, относящимся к новому классу производных платины, в котором атом платины образует комплекс с оксалатом и 1,2-диаминоциклопексаном. Оксалиплатин проявляет широкий спектр цитотоксического действия. Он также проявляет активность *in vitro* и *in vivo* на различных моделях опухолей, устойчивых к цисплатину. В комбинации с фторурацилом наблюдалось синергидное цитотоксическое действие.

Изучение механизма действия оксалиплатина подтверждает гипотезу о том, что биотрансформированные, водные производные оксалиплатина взаимодействуют с ДНК путем образования меж- и внутритяжевых мостиков и подавляют синтез ДНК, что ведет к цитотоксичности и противоопухолевому эффекту.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *In vivo* оксалиплатин подвергается активной биотрансформации и не выявляется в плазме крови уже к концу его 2-часового введения в дозе 85 мг/м², при этом 15% введенной платины находится в



конц. для р-ра д/инф. 5 мг/мл,
фл. стекл. 10, 20, 40 мл,
уп. контурн. яч. 1, пач. картон. 1
Элоксатин®

крови, а остальные 85% быстро расщепляются по тканям или выводятся почками. Платина связывается с альбумином плазмы крови и выводится почками в течение первых 48 ч.

К пятому дню около 54% всей дозы обнаруживается в моче и менее 3% — в кале.

Выведение оксалиплатина у пациентов с нарушениями функции почек различной степени тяжести

Выведение оксалиплатина достоверно коррелирует с С1 креатинина. Общеплазменный клиренс ультрафильтрующей платины уменьшается при С1 креатинина 50–80 мл/мин — на 34%, 30–49 мл/мин — на 57%, менее 30 мл/мин — на 79% по сравнению с таковым при С1 креатинина более 80 мл/мин. При снижении функции почек также снижаются почечный клиренс ультрафильтрующей платины и выведение платины почками.

ПОКАЗАНИЯ

- адъювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (С по Дьюку) после радикальной резекции первичной опухоли (в комбинации с фторурацилом/кальция фолином);
- диссеминированный колоректальный рак (в комбинации с фторурацилом/кальция фолином);
- рак яичников в качестве 2-й линии терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к оксалиплатину или другим компонентам препарата, а также другим производным платины;
- миелосупрессия (число нейтрофилов $<2000/\text{мкл}$ и/или тромбоцитов $<100000/\text{мкл}$) до начала первого курса лечения;
- периферическая сенсорная neuropathia с функциональными нарушениями до начала первого курса лечения;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: тяжелое нарушение функции почек (С1 креатинина <30 мл/мин) (требуется мониторинг функции почек и коррекция режима дозирования, см. «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в. Оксалиплатин применяется только у взрослых.

Режим дозирования

Адъювантная терапия рака ободочной кишки: по 85 мг/м² 1 раз в 2 нед в комбинации с фторурацилом и кальция фолином в течение 12 циклов (6 мес).

Лечение диссеминированного колоректального рака: по 85 мг/м² 1 раз в 2 нед в комбинации с фторурацилом и кальция фолином (до прогрессии заболевания или развития явлений непереносимости токсичности).

Лечение рака яичников: по 85 мг/м² 1 раз в 2 нед в монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Режимы дозирования фторурацила, кальция фолината при их комбинации с оксалиплатином см. в инструкциях по применению этих препаратов.

Способ применения

Инфузия оксалиплатина всегда должна предшествовать введению фторурацила.

В/в инфузия препарата проводится через инфузионную систему в периферические вены или через центральный венозный катетер одновременно с в/в инфузией кальция фолината в 5% растворе декстрозы в течение 2–6 ч с помощью Y-образной системы для в/в введения, подсоединенной непосредственно перед местом введения. Эти два препарата нельзя смешивать в одной инфузионной емкости. Кальция фолилат не должен содержать в своем составе трометамол в качестве вспомогательного вещества и должна разводиться только 5% раствором декстрозы и никогда не должна раз-

водиться щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами.

Раствор оксалиплатина не следует смешивать в одной и той же инфузионной системе с другими препаратами.

В случае экстравазации (попадания инфузионного раствора с препаратом в окружающие вену ткани) введение его должно быть немедленно прекращено и начато обычное местное симптоматическое лечение.

При применении оксалиплатина не требуется гипергидратации.

Повторные введения оксалиплатина производят только при количестве нейтрофилов $>1500/\text{мкл}$ и тромбоцитов $>75000/\text{мкл}$.

Рекомендации по коррекции режима введения оксалиплатина

Вводимая доза должна корректироваться в зависимости от переносимости.

В случае гематологических нарушений (количество нейтрофилов $<1500/\text{мкл}$ и/или тромбоцитов $<75000/\text{мкл}$) после курса лечения или до начала лечения (до первого курса лечения) назначение следующего курса или первого курса откладывают до восстановления количества форменных элементов крови до приемлемых значений (до количества нейтрофилов $\geq 1500/\text{мкл}$ и/или тромбоцитов $\geq 75000/\text{мкл}$). До начала лечения и перед каждым следующим циклом должен проводиться общий анализ крови с точным определением количества лейкоцитов и тромбоцитов.

При развитии тяжелой/угрожающей жизни диареи, тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов $<1000/\text{мкл}$), тяжелой тромбоцитопении степени (количество тромбоцитов $<50000/\text{мкл}$) введение оксалиплатина должно быть прекращено до улучшения или восстановления этих показателей и доза оксалиплатина при последующих введениях должна быть снижена на 25% в дополнение к

каждому требуемому в этом случае снижению дозы фторурацила.

При возникновении неврологиче-ских симптомов (парестезии, дизестезии — проявлений периферической сенсорной нейропатии) реком-мендуются следующие изменения ре-жима дозирования исходя из их про-должительности и выраженности:

, при неврологических симптомах, беспокоящих пациента, продолжите, льностью более чем 7 дней или при сохранении до следующего цикла ле-чения парестезии без функциональ-ных нарушений последующая доза оксалиплатина должна быть снижена на 25%;

, при парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, введение окса-липлатина должно быть прекращено;

, при уменьшении выраженности не-врологических симптомов после от-мены оксалиплатина, можно рас-смотреть вопрос о возобновлении ле-чения.

Больные с почечной недостаточностью

У пациентов с нормальной функцией почек или с легкими и умеренными нарушениями функции почек реко-мендуемая доза препарата составляет $85 \text{ мг}/\text{м}^2$. У пациентов с тяжелым на-рушением функции почек требуется снижение начальной дозы оксалип-латина до $65 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Больные с нарушениями функции пе-чени

Изменение дозы у больных с легкими и умеренными нарушениями функ-ции печени не требуется. Данных по применению оксалиплатина у боль-ных с тяжелыми нарушениями функ-ции печени нет.

Пациенты пожилого возраста

Профиль безопасности оксалиплати-на при комбинации с фторурацилом у больных старше 65 лет аналогичен тому, что наблюдается у пациентов до 65 лет. Коррекции режима дозирова-

ния у пациентов пожилого возраста не требуется.

Инструкция по приготовлению раствора препарата

При приготовлении и при введении препарата Элоксатин® нельзя использовать иглы и другое оборудование, содержащие алюминий. Для разведения препарата следует использовать только рекомендованные растворители.

Не растворять и не разбавлять 0,9% раствором натрия хлорида и не смешивать с другими щелочными растворами или растворами натрия хлорида и хлоридсодержащими растворами.

Для приготовления инфузионного раствора концентрат Элоксатин® разводят в 250–500 мл 5% раствора декстрозы для получения концентрации не менее 0,2 мг/мл. Раствор для инфузий рекомендуется использовать сразу после приготовления. Если раствор не был введен сразу же после приготовления, его можно хранить в течение 24 ч при температуре от 2 до 8 °С.

Раствор с признаками выпадения осадка подлежит уничтожению.

Использовать можно только прозрачный раствор. Препарат нельзя вводить неразбавленным.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто (>1/10), часто (>1/100, ≤1/10); нечасто (>1/1000, ≤1/100); редко (>1/10000, ≤1/1000); очень редко (≤1/10000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна — по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным.

Комбинированная терапия оксалиплатином и фторурацилом/кальция фолинатом

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто — анемия, нейтропения, тромбоцитопения.

, частота возникновения этих побочных эффектов увеличивается при лечении препаратом Элоксатин® (85 мг/м² каждые 2 нед) в комбинации с фторурацил +/- кальция фолинат по сравнению с монотерапией в препарате Элоксатин® в дозе 130 мг/м² каждые 3 нед, например частота анемии (80% по сравнению с 60%), частота нейтропии (70% по сравнению с 15%), частота тромбоцитопении (80% по сравнению с 40%).

, тяжелая анемия (гемоглобин <8 г/дл) или тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов <50000/мкл) возникали с одинаковой частотой (<5% пациентов, когда препарат Элоксатин® применялся в виде монотерапии или в комбинации с фторурацилом).

, тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов <1000/мкл) возникала с большей частотой при использовании препарата Элоксатин® в комбинации с фторурацилом по сравнению с монотерапией препаратом Элоксатин® (40% по сравнению с 15% пациентов).

Часто — фебрильная нейтропения (включая 3–4-ю степень).

Редко — аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения.

Нарушения со стороны ЖКТ

Очень часто — тошнота, рвота, диарея.

С тяжелыми диареей и/или рвотой может быть связано развитие дегидратации, гипокалиемии, метаболического ацидоза, кишечной непроходимости, нарушений функции почек, особенно при применении комбинации препарата Элоксатин® и фторурацила.

Стоматит или мукозит (воспаление слизистых оболочек).

Боли в животе.

Часто — желудочно-кишечное кровотечение.

Редко — колит, включая псевдомемб, ранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко — синдром печеночной синусоидальной обструкции, также известный под названием вено-ок, клизионной болезни печени или патологические проявления, связанные с этим заболеванием печени, включая пелиозный гепатит, узловую регене, ративную гиперплазию, перисинусо, идальный фиброз, клиническими проявлениями которых могут быть портальная гипертензия или повы, шение активности печеночных транс, аминаз, ЩФ в сыворотке крови.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто — острые нейросенсорные проявления.

Эти симптомы обычно возникают в конце 2-часовой инфузии препарата Элоксатин® или в течение нескольких часов после введения препарата и самостоятельно уменьшаются в течение нескольких следующих часов или дней и часто вновь возникают в последующих циклах. Они могут возникать или усиливаться при воздей, ствии низких температур или холод, ных предметов. Обычно они выража, ются в появлении преходящей паре, стезии, дизестезии и гипестезии.

Острый синдром гортанно-глоточ, ной дизестезии возникает у 1–2% па, циентов и характеризуется субъек, тивными ощущениями дисфагии или одышки/ощущения удушья без ка, ких либо объективных дыхательных расстройств (отсутствие цианоза или гипоксии) или же ларингоспазма или бронхоспазма (отсутствие стридора или свистящего дыхания).

Другие иногда встречающиеся симп, томы, в частности, нарушения функ, ции черепных нервов, или ассоцииру, ющиеся с вышеперечисленными неже, лательными явлениями или встречаю, щиеся изолированно: птоз; диплопия

(двоение в глазах); афония, дисфония, охриплость голоса, иногда описывае, мые как паралич голосовых связок; на, рушение чувствительности языка или дизартрия, иногда описываемая как афазия; невралгия тройничного нерва, лицевые боли, боли в глазах, снижение остроты зрения, сужение полей зре, ния. Кроме этого наблюдались следую, щие симптомы: спазм жевательных мышц, мышечные спазмы, непроизво, лные мышечные сокращения, мышеч, ные подергивания, миоклонус; нару, шение координации, нарушение по, ходки, атаксия, нарушения равнове, сия; чувство сдавливания/ощущение давления/дискомфорт/боль в глотке или грудной клетке.

Дизестезия или парестезия конечностей и периферическая сенсорная нейропатия.

Лимитирующей токсичностью препарата Элоксатин® является неврологическая токсичность. Она проявляется в виде периферической сенсорной нейропатии, характеризующейся периферической дизестезией и/или парестезией с развитием или без развития судорожных мышечных сокращений, часто провоцируемых холодом (85–95% пациентов).

Время сохранения этих симптомов, которые обычно уменьшаются между циклами лечения, увеличивается с увеличением количества проведен, ных циклов лечения. Возникновение болей или функциональных наруше, ний и их продолжительность являют, ся показаниями для коррекции режи, ма дозирования или даже отмены ле, чения (см. «Способ применения и дозы, рекомендации о коррекции ре, жима дозирования оксалиплатина»). Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполне, нии точных движений, являются по, следствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональ, ных нарушений для кумулятивной дозы приблизительно 800 мг/м² (на, пример 10 циклов) составляет <15%.

В большинстве случаев неврологические проявления и симптомы уменьшаются после прекращения лечения. Дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений).

Редко — дизартрия, исчезновение глубоких сухожильных рефлексов, симптом Лермитта, обратимая парие, то-окципитальная лейкоэнцефалопатия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень часто — боли в спине. В случае появления такой нежелательной реакции следует обследовать пациента для исключения гемолиза, так как имелись редкие сообщения о его развитии.

Часто — артралгия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и респираторной системы

Очень часто — кашель.

Часто — икота.

Редко — острое интерстициальное поражение легких, иногда со смертельным исходом; легочный фиброз (см. «Особые указания»).

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто — носовое кровотечение

Часто — тромбоз глубоких вен, тромбоз, повышение АД.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко — острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто — алопеция (менее 5% пациентов при монотерапии).

Нарушения со стороны органа зрения

Редко — проходящее снижение остроты зрения; сужение полей зрения, неврит зрительного нерва; проходящая потеря зрения, обратимая после прекращения лечения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редко — глухота.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень часто — аллергические реакции, такие как кожная сыпь (в частности крапивница), конъюнктивит, ринит.

Часто — анафилактические реакции, включая бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение АД, ощущение болей в грудной клетке и анафилактический шок.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто — слабость, лихорадка, озноб (дрожь) или из-за развития инфекции (с фебрильной нейтропенией или без нее) или вследствие возможной иммунной реакции, астения.

Реакции в месте введения

Сообщалось о развитии реакций в месте введения, включая боль, гиперемию, отек и тромбоз. Экстравазация (попадание инфузионного раствора с препаратом в окружающие вены тканей) может также приводить к возникновению локальных болей и воспаления, которые могут быть резко выраженными и приводить к осложнениям, включая некроз, особенно когда препарат Элоксатин® вводится в периферическую вену.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто — анорексия.

Постмаркетинговый опыт

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна — гемолитический, ко-уремический синдром.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна — судороги.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Существенного изменения связывания оксалата с белками плазмы крови *in vitro* при одновременном применении с эритромицином, салицилатами, гра,

нисетроном, паклитакселом и валь, проатом натрия не наблюдалось.

При взаимодействии с алюминием возможно образование осадка и снижение активности оксалиплатина.

Препарат Элоксатин® фармацевтически не совместим с 0,9% раствором натрия хлорида и другими солевыми (щелочными) растворами или растворами, содержащими хлориды.

У пациентов, получающих Элоксатин® 85 мг/м² непосредственно перед введением фторурацила, не наблюдалось изменений в концентрациях фторурацила в крови.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* более выраженное проявление побочных эффектов.

Лечение: симптоматическая терапия. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, строгий контроль гематологических показателей. Антитоксический эффект оксалиплатина неизвестен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Элоксатин® должен применяться только в специализированных онкологических отделениях, и его введение должно проводиться под наблюдением онколога, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Постоянный контроль развития возможных токсических эффектов при лечении оксалиплатином обязателен.

Регулярно (раз в неделю), а также перед каждым введением препарата Элоксатин® следует проводить контроль содержания форменных элементов периферической крови и показателей функции почек и печени.

В связи с ограниченностью данных в отношении безопасности применения препарата у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек рекомендовано перед применением препарата тщательно соотносить риск и пользу. Необходимо строго контролировать функцию почек и первоначальная доза оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями

функции почек должна составлять 65 мг/м².

Перед каждым введением и периодически после введения оксалиплатина следует проводить неврологическое обследование на предмет выявления признаков нейротоксичности (периферической сенсорной нейропатии), особенно, если препарат комбинируется с другими ЛС обладающими нейротоксичностью.

Рекомендации по коррекции дозы и режима введения оксалиплатина при нейротоксичности, гематологии, ческих и желудочно-кишечных проявлениях токсичности приведены в разделе «Способ применения и дозы».

Больным следует проинформировать о возможности устойчивых симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения. Локальные умеренные парестезии с функциональными нарушениями могут держаться до 3 лет после окончания лечения по схеме адъювантного применения препарата.

Больным, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после 2-часовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дисфония, следующую инфузию оксалиплатина следует проводить в течение 6 ч. Для предотвращения развития дисфонии пациенту рекомендуется избегать переохлаждения, а также приема слишком холодной пищи и напитков во время введения и в течение нескольких часов после введения препарата Элоксатин®.

При появлении не поддающихся другому объяснению симптомов со стороны дыхательной системы (сухой кашель, одышка, хрипы или выявление инфильтрации легких при рентгенологическом исследовании), лечение оксалиплатином следует прекратить до исключения наличия интерстициального пневмонита, по

мощью дополнительных исследований легких.

Желудочно-кишечная токсичность, которая проявляется тошнотой и рвотой может значительно уменьшаться или устраняться при применении противорвотных средств. С той же целью диареей и/или рвотой может быть связано развитие дегидратации, гипокалиемии, метаболического ацидоза, паралитической кишечной непроходимости, кишечной обструкции и даже нарушений функции почек, особенно при применении комбинации препарата Элоксатин® и фторурацила.

Больные должны быть подробно проинформированы о возможности развития диареи/рвоты и нейтропении после применения оксалиплатина в комбинации с фторурацилом, для того чтобы при их появлении пациент мог немедленно обратиться к своему лечащему врачу для срочного получения необходимого лечения по их поводу.

Если оксалиплатин комбинируется с фторурацилом (с кальция фолиатом или без него), при развитии токсичности, связанной с фторурацилом следует применять обычно используемую в этих случаях коррекцию дозы фторурацила (см. инструкцию по применению фторурацила).

Признаками и симптомами обострения парieto-окципитальной лейкоэнцефалопатии могут быть головная боль, нарушение умственных способностей, судороги, нарушения зрения (от расплывчатости изображения до слепоты), сочетающиеся или нет с повышением АД (см. «Побочное действие»). Диагноз обратимой парieto-окципитальной лейкоэнцефалопатии подтверждается с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга.

В случае отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени или развития портальной гипер-

тензии, не являющихся с очевидностью следствием наличия метастазов в печени, следует обследовать пациента на предмет очень редко встречающегося поражения печеночных сосудов.

В случае экстравазации инфузию следует немедленно прекратить и начать местное симптоматическое лечение.

Женщинам и мужчинам во время лечения оксалиплатином следует использовать надежные методы контрацепции.

При использовании оксалиплатина должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов. При попадании оксалиплатина на кожу или слизистые оболочки, их следует немедленно и тщательно промыть их водой.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Нарушения зрения, в особенности преходящая потеря зрения (обратимая после отмены терапии) могут представлять опасность для пациентов при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА. Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг/мл. По 10 мл препарата во флаконе из прозрачного стекла, укупоренный темно-серой резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и крышечкой типа *flip-off*® зеленого цвета.

По 20 мл препарата во флаконе из прозрачного стекла, укупоренный темно-серой резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и крышечкой типа *flip-off*® синего цвета.

По 40 мл препарата во флаконе из прозрачного стекла, укупоренный темно-серой резиновой пробкой с

алюминиевой обкаткой и крышечкой типа *flip-off*® оранжевого цвета.

По 1 флакону в пластиковой контурной ячейковой упаковке с крышкой, ем. По 1 контурной ячейковой упаковке помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

Эпоэтин альфа* (Epoetin alfa*)

Синонимы

Бинокрит®: р-р для в/в и п/к введ. (Сандоз ЗАО). 65

Эральфон®: р-р для в/в и п/к введ. (Сотекс ФармФирма) 414

ЭРАЛЬФОН® (ERALFON)

Эпоэтин альфа* 414

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
(Россия)



р-р для в/в и п/к введ., шпр. с устр. д/защит. игл. 3, уп. контурн. яч. 2, пач. картон.
1000 МЕ в 0,3 мл; 2000 МЕ в 0,5 мл;
3000 МЕ в 0,3 мл; 4000 МЕ в 0,4 мл; 10000 в 1,0 мл; 20000 МЕ в 0,6 мл; 40000 МЕ в 1,0 мл
Эральфон®

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и подкожного введения 1 амп. (1 мл)

активное вещество:

эпоэтин альфа (РЭПО, ЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) 1000 МЕ
2000 МЕ
4000 МЕ
10000 МЕ

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 2,5/2,5/2,5/2,5 мг; натрия цитрата пентасескви, гидрат — 5,8/5,8/5,8/5,8 мг или натрия цитрата дигидрат — 4,776/4,776/4,776/4,776 мг; натрия хлорид — 5,84/5,84/5,84/5,84 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,057/0,057/0,057/0,057 мг; вода для инъекций — до 1 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения . 1 шприц (0,3 мл)

активное вещество:

эпоэтин альфа (РЭПО-ЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) 1000 МЕ
2000 МЕ

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 0,75/0,75 мг; натрия цитрата пентасескви, гидрат — 1,74/1,74 мг или натрия цитрата дигидрат — 1,4328/1,4328 мг; натрия хлорид — 1,752/1,752 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,0171/0,0171 мг; вода для инъекций — до 0,3 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения 1 шприц (0,5 мл)

активное вещество:

эпоэтин альфа (РЭПО, ЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) 2000 МЕ

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 1,25 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 2,9 мг или натрия цитрата дигидрат — 2,388 мг; натрия хлорид — 2,92 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,0285 мг; вода для инъекций — до 0,5 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения **1 шприц (0,4 мл)**

активное вещество:
эпоэтин альфа (РЭПО, ЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) 4000 ME

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 1 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 2,32 мг или натрия цитрата дигидрат — 1,9104 мг; натрия хлорид — 2,336 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,0228 мг; вода для инъекций — до 0,4 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения **1 шприц (0,6 мл)**

активное вещество:
эпоэтин альфа (РЭПО, ЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) 10000 ME

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 1,5 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 3,48 мг или натрия цитрата дигидрат — 2,8656 мг; натрия хлорид — 3,504 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,0342 мг; вода для инъекций — до 0,6 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения **1 шприц (1 мл)**

активное вещество:
эпоэтин альфа (РЭПО, ЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) 10000 ME

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 2,5 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 5,8 мг или натрия цитрата дигидрат — 4,776 мг; натрия хлорид — 5,84 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,057 мг; вода для инъекций — до 1 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения **1 шприц (0,3 мл)**

активное вещество:
эпоэтин альфа (эритропоэтин человека рекомбинантный) 3000 ME
5000 ME

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 0,75/0,75 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 1,74/1,74 мг или натрия цитрата дигидрат — 1,4328/1,4328 мг; натрия хлорид — 1,752/1,752 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,0171/0,0171 мг; вода для инъекций — до 0,3 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения **1 шприц (0,5 или 0,6 мл)**

активное вещество:
эпоэтин альфа (эритропоэтин человека рекомбинантный) 20000 ME

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 1,25/1,5 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 2,9/3,48 мг или натрия цитрата дигидрат — 2,388/2,8656 мг;

натрия хлорид — 2,92/3,504 мг;
лимонной кислоты моногидрат —
0,0285/0,0342 мг; вода для инъек-
ций — до 0,5/0,6 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения **1 шприц (1 мл)**

активное вещество:

эпоэтин альфа (эритро-
поэтин человека реком-
бинантный) 40000 МЕ

вспомогательные вещества: аль-
бумина раствор в пересчете на су-
хой альбумин — 2,5 мг; натрия
цитрата пентасеквигидрат — 5,8
мг или натрия цитрата дигид-
рат — 4,776 мг; натрия хлорид —
5,84 мг; лимонной кислоты моно-
гидрат — 0,057 мг; вода для инъек-
ций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эпоэтин альфа — гликопротеид, специфически стимулирующий эритропоэз, активизирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. Рекомбинантный эпоэтин альфа синтезируется в клетках млекопитающих, в которые встроены ген, кодирующий человеческий эритропоэтин. По своему составу, биологическим и иммунологическим свойствам эпоэтин альфа идентичен природному эритропоэтину человека. Введение эпоэтина альфа приводит к повышению уровней гемоглобина и гематокрита, улучшению кровоснабжения тканей и работы сердца. Наибольший выраженный эффект от применения эпоэтина альфа наблюдается при анемиях, обусловленных хронической почечной недостаточностью. В очень редких случаях, при длительном применении эритропоэтина для терапии анемических состояний, может наблюдаться образование нейтра-

лизующих антител к эритропоэтину с развитием парциальной красноклеточной аплазии или без нее.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При в/в введении эпоэтина альфа у здоровых лиц и больных с уреимией $T_{1/2}$ — 5–6 ч. При п/к введении эпоэтина альфа его концентрация в крови нарастает медленно и достигает максимума в периферической крови от 12 до 18 ч после введения, $T_{1/2}$ — 16–24 ч. Биодоступность эпоэтина альфа при п/к введении — 25–40%. Не кумулирует.

ПОКАЗАНИЯ

- анемия у больных с хронической почечной недостаточностью, в т.ч. находящихся на гемодиализе;
- профилактика и лечение анемии у больных с солидными опухолями, анемия у которых стала следствием проведения противоопухолевой терапии;
- профилактика и лечение анемии у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вызванной применением зидовудина, при уровне эндогенного эритропоэтина менее 500 МЕ/мл;
- профилактика и лечение анемии у больных с миеломной болезнью, неходжкинскими лимфомами низкой степени злокачественности, хроническим лимфолейкозом, ревматоидным артритом;
- лечение и профилактика анемии у недоношенных детей, родившихся с низкой массой тела (до 1,5 кг);
- в рамках преддепозитной программы перед обширным хирургическим вмешательством у больных с уровнем гематокрита, равным 33–39%, для облегчения сбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использованием аллогенных гемотрансфузий, если ожидаемая потребность в переливаемой крови превышает количество, которое можно получить методом аутоло-

гичного сбора без применения эпоэтина альфа;

- перед проведением обширной операции с ожидаемой кровопотерей 900–1800 мл у взрослых пациентов, не имеющих анемии или с легкой и средней степенью анемии (уровень гемоглобина 100–130 г/л), для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и облегчения восстановления эритропоэза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату или его компонентам;
- парциальная красноклеточная аплазия после ранее проведенной терапии каким-либо эритропоэтином;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии;
- тяжелые окклюзионные заболевания коронарных, сонных, мозговых и периферических артерий и их последствия, включая острый и недавно перенесенный инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения (в рамках предепозитной программы сбора крови перед хирургическими операциями).
- *С осторожностью*: злокачественные новообразования; эпилептический синдром, в т.ч. в анамнезе; тромбоцитоз, тромбоз (в анамнезе); серповидно-клеточная анемия; желче-, В₁₂- или фолиевые дефицитные состояния; порфирия; хроническая печеночная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДНОГО ДЕТЯ. В связи с тем, что нет достаточного опыта применения эритропоэтина альфа при беременности и лактации у человека, эпоэтин альфа следует назначать только в том случае, если ожидаемые преимущества от его применения превышают возможный риск для плода и матери. Неизвестно, выделяется ли эпоэтин альфа с грудным молоком.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в, п/к.

Лечение анемии у больных с хронической почечной недостаточностью. Взрослые, находящиеся на гемодиализе. Эральфон® вводят п/к или в/в в конце сеанса диализа. При изменении способа введения препарат вводят в прежней дозе, затем дозу при необходимости корректируют (при п/к способе введения препарата для достижения одинакового терапевтического эффекта требуется доза на 20–30% меньше, чем при в/в введении). Лечение препаратом включает два этапа.

1. *Этап коррекции:* при п/к введении препарата начальная разовая доза — 30 МЕ/кг 3 раза в неделю. При в/в введении препарата начальная разовая доза — 50 МЕ/кг 3 раза в неделю. Период коррекции длится до момента достижения оптимального уровня гемоглобина (100–120 г/л у взрослых и 95–110 г/л у детей) и гематокрита (30–35%). Эти показатели необходимо контролировать еженедельно.

Возможны следующие ситуации:

• гематокрит повышается от 0,5 до 1% в неделю. В этом случае дозу не изменяют до достижения оптимальных показателей;

• скорость прироста гематокрита менее 0,5% в неделю. В этом случае необходимо повышение разовой дозы в 1,5 раза;

• скорость прироста более 1% в неделю. В этом случае необходимо снизить разовую дозу препарата в 1,5 раза;

• гематокрит остается низким или снижается. Необходимо проанализировать причины резистентности, прежде чем увеличить дозу препарата.

Эффективность терапии зависит от правильно подобранной индивидуальной схемы лечения.

2. *Этап поддерживающей терапии:* для поддержания гематокрита на уровне 30–35% дозу препарата, при,

меняемую на этапе коррекции, следу, ет уменьшить в 1,5 раза. Затем под, держающую дозу препарата подби, рают индивидуально, с учетом дина, мики уровней гематокрита и гемогло, бина.

Дети, находящиеся на гемодиализе. Начальная доза — 50 ЕД/кг 3 раза в неделю. При необходимости разовую дозу повышают 1 раз в 4 нед на 25 ЕД/кг до достижения оптимальной концентрации гемоглобина. Поддер, живающая доза у детей с массой тела менее 10 кг — 75–150 ЕД/кг (в сред, нем 100 ЕД/кг) 3 раза в неделю; 10–30 кг — 60–150 ЕД/кг (в среднем 75 ЕД/кг) 3 раза в неделю; более 30 кг — 30–100 ЕД/кг (в среднем 33 ЕД/кг) 3 раза в неделю.

Взрослые преддиализные пациенты. Начальная доза вводится п/к или в/в 3 раза по 50 ЕД/кг в неделю. При не, обходимости разовую дозу увеличи, вают 1 раз в 4 нед на 25 ЕД/кг до до, стижения оптимальной concentra, ции гемоглобина. Поддерживающая доза — 17–33 ЕД/кг 3 раза в неделю. *Профилактика и лечение анемии у бо, льных с солидными опухолями*

Перед началом лечения рекомендуется провести определение уровня эн, догенного эритропоэтина. При кон, центрации сывороточного эритропо, этина менее 200 МЕ/мл начальная доза препарата составляет при в/в способе введения 150 МЕ/кг 3 раза в неделю. Если через 4 нед лечения уровень гемоглобина повышается и составляет не менее 10 г/л или коли, чество ретикулоцитов увеличилось более чем на 40000 клеток/мкл свы, ше исходного уровня, то доза препа, рата остается прежней (150 МЕ/кг 3 раза в неделю).

Если через 4 нед лечения повышение уровня гемоглобина составляет ме, нее 10 г/л и повышение количества ретикулоцитов составляет менее 40000 клеток/мкл по сравнению с ис, ходным уровнем, то в течение следу, ющих 4 нед дозу увеличивают до 300

МЕ/кг 3 раза в неделю. Если после дополнительных 4 нед лечения при дозе препарата 300 МЕ/кг уровень ге, моглобина повысился и составляет не менее 10 г/л или количество рети, кулоцитов увеличивается более чем на 40000 клеток/мкл, то сохраняют существующую дозу препарата (300 МЕ/кг 3 раза в неделю). Если через 4 нед лечения в дозе 300 МЕ/кг уро, вень гемоглобина повысился менее чем на 10 г/л и повышение количест, ва ретикулоцитов составляет менее 40000 клеток/мкл по сравнению с ис, ходным уровнем, лечение следует прекратить. В случае повышения уровня гемоглобина более чем на 20 г/л в течение месяца, дозу препарата необходимо уменьшить на 25%. Если уровень гемоглобина превышает 140 г/л, необходимо приостановить лече, ние до снижения уровня гемоглобина ниже 120 г/л и затем продолжить вве, дение препарата в дозе на 25% ниже первоначальной.

Терапия препаратом должна продол, жаться в течение 1 мес после оконча, ния курса химиотерапии.

Уровень ферритина сыворотки (или уровень сывороточного железа) не, обходимо определять у всех пациен, тов до начала и в процессе лечения препаратом. При необходимости на, значается дополнительный прием железа.

Профилактика и лечение анемии у бо, льных с ВИЧ-инфекцией

Рекомендуется до начала лечения препаратом Эральфон® определить исходный уровень эндогенного эрит, ропозтина в сыворотке крови. Прове, денные исследования показывают, что при уровне эритропоэтина более 500 МЕ/мл эффект от терапии препа, ратом маловероятен.

Лечение препаратом включает 2 этапа.

1. *Этап коррекции:* препарат назнача, ется в дозе 100 МЕ/кг 3 раза в неделю п/к или в/в в течение 8 нед. Если по истечении 8 нед терапии не удалось достичь удовлетворительного эффек,

та (например снизить потребность в гемотрансфузиях или добиться повышения уровня гемоглобина), доза может поэтапно увеличиваться (не чаще чем 1 раз в 4 нед) на 50–100 МЕ/кг 3 раза в неделю. Если не удалось достигнуть удовлетворительно, го эффекта от терапии препаратом Эральфон® в дозе 300 МЕ/кг 3 раза в неделю, то появление ответа на дальнейшую терапию в более высоких дозах маловероятно.

2. Этап поддерживающей терапии: после достижения удовлетворительного эффекта в фазе коррекции анемии поддерживающая доза должна обеспечить уровень гематокрита в пределах 30–35% в зависимости от изменения дозы зидовудина, наличия сопутствующих инфекционных или воспалительных заболеваний. При гематокрите более 40% следует прекратить введение препарата до снижения гематокрита до 36%. При возобновлении терапии доза эпоэтина альфа должна быть снижена на 25% с последующей корректировкой для поддержания требуемого уровня гематокрита. Уровень ферритина сыворотки (или уровень сывороточного железа) необходимо определять у всех пациентов до начала и в процессе лечения препаратом. При необходимости назначается дополнительный прием железа.

Профилактика и лечение анемии у больных с миеломной болезнью, неходжкинскими лимфомами низкой степени злокачественности и хроническим лимфолейкозом

У этих больных целесообразность лечения эпоэтином альфа обусловливается неадекватным синтезом эндогенного эритропоэтина на фоне развития анемии. При уровне гемоглобина ниже 100 г/л и сывороточного эритропоэтина ниже 100 МЕ/мл Эральфон® вводят п/к в стартовой дозе 100 МЕ/кг 3 раза в неделю. Лабораторный контроль гемодинамических показателей проводят еженедельно. При не-

обходимости дозу препарата корректируют в сторону увеличения или уменьшения каждые 3–4 нед. Если при достижении недельной дозы 600 МЕ/кг увеличение уровня гемоглобина не наблюдается, дальнейшее приращение эпоэтина альфа следует отметить как неэффективное.

Профилактика и лечение анемии у больных с ревматоидным артритом

У больных с ревматоидным артритом наблюдается подавление синтеза эндогенного эритропоэтина под влиянием повышенной концентрации провоспалительных цитокинов. Лечение анемии у этих больных проводят препаратом при п/к введении в дозе 50–75 МЕ/кг 3 раза в неделю. При увеличении уровня гемоглобина менее чем на 10 г/л через 4 нед лечения дозу препарата увеличивают до 150–200 МЕ/кг 3 раза в неделю. Дальнейшее повышение дозы представляется нецелесообразным.

Лечение и профилактика анемии у недоношенных детей, родившихся с низкой массой тела

Эральфон® вводят п/к в дозе 200 МЕ/кг 3 раза в неделю, начиная с 6-го дня жизни до достижения целевых показателей уровней гемоглобина и гематокрита, но не более 6 нед.

Взрослые пациенты, участвующие в программах аутологичной крови перед хирургическими вмешательствами

Рекомендуется использовать в/в путь введения препарата. Эпоэтин альфа следует вводить по окончании процедуры сбора крови.

Перед назначением препарата следует учесть все противопоказания к сбору аутологичной крови. Перед хирургическим вмешательством Эральфон® следует назначать 2 раза в неделю в течение 3 нед. При каждом посещении врача у больного забирают порцию крови (если гематокрит $\geq 33\%$ и/или уровень гемоглобина ≥ 110 г/л) и сохраняют для аутологичной транс-

фузии. Рекомендуемая доза препарата, та Эральфон® — 600 МЕ/кг в/в 2 раза в неделю.

Уровень ферритина сыворотки (или уровень сывороточного железа) не, обходимо определять у всех пациен, тов до начала и в процессе лечения препаратом. При необходимости на, значается дополнительный прием железа.

При наличии анемии ее причина дол, жна быть установлена до начала тера, пии эпоэтином альфа. Необходимо в кратчайшие сроки обеспечить адек, ватное поступление железа в орга, низм, назначив перорально препарат железа в дозе 200 мг/сут (из расчета на двухвалентное железо), и поддер, живать поступление железа на дан, ном уровне в течение всего курса тера, пии.

Пациенты в пред- и послеоперационном периоде, не участвующие в программе сбора аутологичной крови

Рекомендуется использовать п/к введение препарата в дозе 600 МЕ/кг в неделю в течение 3 нед, предшествующих операции (21-й, 14-й и 7-й дни перед операцией), и в день операции. При необходимости, когда по медицинским показаниям необходимо со, кратить предоперационный период, Эральфон® можно назначать еже, дневно в дозе 300 МЕ/кг в течение 10 дней до операции, в день операции и в течение 4 дней после операции. Если уровень гемоглобина в предопераци, онном периоде достигает 150 г/л и выше, применение эпоэтина альфа следует прекратить. До начала тера, пии эпоэтином альфа необходимо убедиться в отсутствии у пациентов дефицита железа.

Все пациенты должны получать адек, ватное количество железа (перораль, но 200 мг/сут из расчета на двухва, лентное железо) на протяжении всего курса лечения. По возможности, сле, дует обеспечить дополнительное пе, роральное поступление железа до на, чала терапии эпоэтином альфа для

обеспечения адекватного депо железа в организме больного.

Указания по применению

Устройство и порядок работы со шприцем с автоматическим устройством защиты иглы

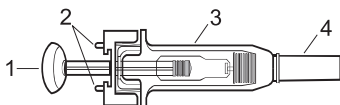


Рисунок 1. Перед инъекцией.

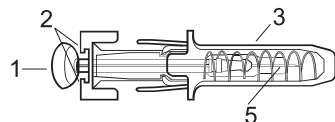


Рисунок 2. После инъекции.

Составные части:

1. Шток.
2. Зажимы.
3. Защитный кожух.
4. Защитный колпачок.
5. Игла.

После завершения инъекции игла и шприц переместятся назад в защитное устройство.

Внимание! Следует избегать контакта с зажимами во время подготовки шприца! Устройство активируется путем нажатия на шток до зажимов.

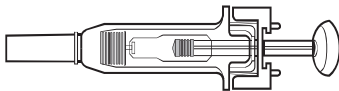


Рисунок 3. Внимательно осмотреть преднаполненный стеклянный шприц с защитным устройством. Снять защитный колпачок с иглы.

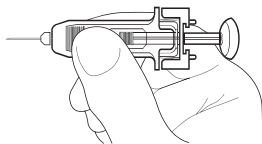


Рисунок 4. Провести инъекцию согласно стандартной процедуре.

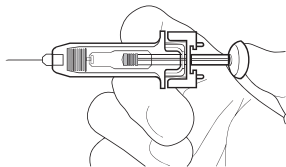


Рисунок 5. Нажать на шток большим пальцем и удерживать до тех пор, пока вся доза препарата не будет введена. Защитное устройство не активируется, пока вся доза препарата не будет введена.

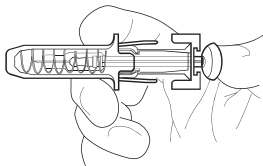


Рисунок 6. Извлечь иглу, отпустить шток, позволить защитному кожуху переместиться вперед до тех пор, пока игла полностью не будет защищена и заблокирована на месте.

Порядок работы со шприцем с автоматическим устройством защиты иглы

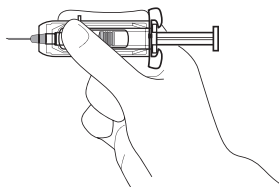


Рисунок 7. Провести инъекцию согласно стандартной процедуре. **Внимание!** При проведении инъекции необходимо держать пальцы на защитном кожухе, чтобы предотвратить преждевременную активацию защитного устройства.

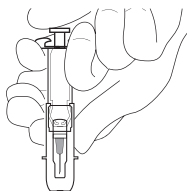


Рисунок 8. После инъекции переменить защитное устройство вдоль иглы. Звуковой щелчок укажет на правильность действия. Во время всей процедуры пальцы должны находиться позади иглы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В начале лечения может отмечаться гриппоподобная симптоматика: головокружение, сонливость, лихорадочное состояние, головная боль, миалгия, артралгия.

Со стороны ССС: дозозависимое повышение АД, ухудшение течения артериальной гипертензии (чаще всего у пациентов с хронической почечной недостаточностью), в отдельных случаях — гипертонический криз, резкое повышение АД с симптомами энцефалопатии (головная боль, спутанность сознания) и генерализованными тонико-клоническими судорогами.

Со стороны органов кроветворения: тромбоцитоз, в отдельных случаях — тромбозы шунта или артериовенозной фистулы (в т.ч. пациенты на гемодиализе со склонностью к артериальной гипотензии или с аневризмой, стенозом), аплазия эритроцитарного ростка.

Аллергические реакции: кожная сыпь (слабо или умеренно выраженная), экзема, крапивница, зуд, ангионевротический отек.

Местные реакции: гиперемия, жжение, слабость или умеренная болезненность в месте введения (чаще возникают при п/к введении).

Со стороны лабораторных показателей: снижение концентрации ферритина в сыворотке, при уремии — гиперкальциемия, гиперфосфатемия.

Прочие: осложнения, связанные с нарушением дыхания или со снижением АД, иммунные реакции (индукция образования антител), обострение порфирии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Снижает концентрацию циклоспорина из-за увеличения степени связывания его с эритроцитами (может возникнуть необходимость в коррекции дозы циклоsporина).

Фармацевтически несовместим с растворами других ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* усиление побочных эффектов.

Лечение: симптоматическое. При выском уровне гемоглобина — кровопускание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Во время лечения необходимо ежедневно контролировать АД и проводить общий анализ крови (включая тромбоциты, гематокрит, ферритин). В пред- и послеоперационном периоде уровень гемоглобина следует контролировать чаще, если исходный уровень составлял <140 г/л. Необходимо помнить, что эпоэтин альфа при лечении анемии не заменяет гемотрансфузию, но снижает необходимость ее повторного применения.

У больных с контролируемой артериальной гипертензией или тромботическими осложнениями в анамнезе может потребоваться повышение дозы гипотензивных ЛС и/или антикоагулянтов соответственно. При назначении пациентам с печеночной недостаточностью возможно замедление метаболизма эпоэтина альфа и выраженное усиление эритропоэза. Безопасность применения препарата у этой категории пациентов не установлена. Хотя препарат стимулирует эритропоэз, нельзя полностью исключить возможность воздействия эпоэтина альфа на рост некоторых типов опухолей, в т.ч. костного мозга. Следует учитывать возможность того, что предоперационное повыше-

ние уровня гемоглобина может служить predisposing фактором к развитию тромботических осложнений. Перед проведением планового хирургического вмешательства пациенты должны получать адекватную профилактическую антиагрегантную терапию. В пред- и послеоперационном периоде препарат не рекомендуют назначать пациентам с исходным уровнем гемоглобина более 150 г/л.

У взрослых пациентов с хронической почечной недостаточностью, клинически выраженной ИБС или хронической сердечной недостаточностью уровень гемоглобина не должен превышать 100–120 г/л.

Перед началом лечения следует исключить возможные причины неадекватной реакции на препарат (дефицит железа, фолиевой кислоты, цианкобаламина, тяжелое отравление солями алюминия, сопутствующие инфекции, воспалительные процессы и травмы, скрытые кровотечения, гемолиз, фиброз костного мозга различной этиологии) и при необходимости скорректировать лечение.

До начала лечения следует оценить запасы железа в организме. У большинства больных с хронической почечной недостаточностью, онкологических и ВИЧ-инфицированных пациентов концентрация ферритина в плазме уменьшается одновременно с увеличением уровня гематокрита. Концентрацию ферритина необходимо определять в течение всего курса лечения. Если она составляет менее 100 нг/мл, рекомендуется заместительная терапия препаратами железа для приема внутрь из расчета 200–300 мг/сут (100–200 мг/сут для детей). Недоношенным детям пероральная терапия препаратами железа в дозе 2 мг/сут должна назначаться как можно раньше. Пациенты, сдающие аутологичную кровь и находящиеся в пред- или послеоперационном периоде, должны также получать

адекватное количество железа внутрь в дозе 200 мг/сут.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью коррекция анемии может вызвать улучшение аппетита и увеличение всасывания калия и белков. Может потребоваться периодическая коррекция параметров диализа для поддержания концентрации мочевины, креатинина и калия в пределах нормы.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью необходимо контролировать уровень электролитов в сыворотке крови.

По имеющимся данным, применение эпоэтина альфа у преддиализных пациентов не ускоряет прогрессирования хронической почечной недостаточности. Из-за повышения гематокрита часто требуется увеличить дозу гепарина во время гемодиализа. При неадекватной гепаринизации возможны закупорка диализной системы, тромбоз сосудистого доступа, особенно у больных с тенденцией к гипотензии или осложнениями артериовенозной фистулы (в т.ч. стеноз, аневризма). У таких больных рекомендуется профилактика тромбозов. При применении у женщин репродуктивного возраста с анемией на фоне хронической почечной недостаточности возможно возобновление менструаций. Пациентку следует предупредить о возможности наступления беременности и необходимо, при применении надежных методов контрацепции до начала терапии. В экспериментальных исследованиях на крысах и кроликах не обнаружено тератогенное действие при в/в введении в дозах до 500 ЕД/кг/сут; в более высоких дозах отмечено слабое, статистически незначимое снижение фертильности.

Учитывая возможный более выраженный эффект препарата, его доза не должна превышать дозу рекомбинантного эритропоэтина, использованного в предыдущем курсе лече-

ния. В течение первых 2 нед дозу не изменяют, оценивают соотношение доза/ответ. После этого доза может быть уменьшена или увеличена (см. «Способ применения и дозы»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения, до установления оптимальной поддерживающей дозы, пациентам с хронической почечной недостаточностью необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (увеличение риска повышения АД в начале терапии).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного и подкожного введения 1000 МЕ, 2000 МЕ, 4000 МЕ или 10000 МЕ.* В ампулах бесцветного нейтрального стекла с цветным кольцом разлома или цветной точкой и насечкой по 1 мл. На ампулах дополнительно нанесено 1, 2 или 3 цветных кольца и/или двухмерный штрихкод, и/или буквенно-цифровая кодировка, или без дополнительных колец, двухмерного штрихкода, буквенно-цифровой кодировки. По 5 амп. в контурной ячейковой упаковке с покрытием или без него. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона.

Пачка с двух сторон заклеивается на клейких из самоклеящегося материала для контроля вскрытия.

В шприце с дополнительным автоматическим или неавтоматическим устройством для защиты иглы после использования шприца или без него, 0,3 мл (1000 МЕ), 0,4 мл (4000 МЕ). 1, 2 или 3 шприца в контурной ячейковой упаковке с покрытием. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона.

Пачка с двух сторон заклеивается на клейких из самоклеящегося материала для контроля вскрытия.

В шприце с дополнительным автоматическим или неавтоматическим устройством для защиты иглы после использования шприца или без него, 0,3 мл (2000 МЕ), 0,5 мл (2000 МЕ), 0,6 мл (10000 МЕ), 1 мл (10000 МЕ). 1, 2 или 3 шприца в контурной ячейковой упаковке с покрытием. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона. 5 контурных ячейковых упаковок по 2 шприца без устройства для защиты иглы в пачке из картона.

Пачка с двух сторон заклеивается на, клейками из самоклеящегося материала для контроля вскрытия.

Раствор для внутривенного и подкожного введения 3000 МЕ, 5000 МЕ или 20000 МЕ. В шприце с дополнительным автоматическим или неавтоматическим устройством для защиты иглы после использования шприца или без него, 0,3 мл (3000 МЕ), 0,3 мл (5000 МЕ), 0,5 или 0,6 мл (20 000 МЕ). 1 или 3 шприца в контурной ячейковой упаковке с покрытием. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в пачке из картона.

Пачка с двух сторон заклеивается на, клейками из самоклеящегося материала для контроля вскрытия.

Раствор для внутривенного и подкожного введения 40 000 МЕ. В шприце с дополнительным автоматическим или неавтоматическим устройством для защиты иглы после использования шприца или без него, 1 мл (40000 МЕ). 1, 2 или 3 шприца в контурной ячейковой упаковке с покрытием. 1 контурная ячейковая упаковка по 1, 2 или 3 шприца или 2 контурные ячейковые упаковки по 2 или 3 шприца в пачке из картона с наклейками для контроля вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

Эрибулин* (Eribulin*)

Синонимы

Халавен: р-р для в/в введ.

(Eisai Europe Limited) 387

ЭРМИТАЛЬ (ERMYTAL)

Панкреатин 298

STADA CIS (Россия)



СОСТАВ

✦ Капсулы 1 капс.

активное вещество:

панкреатин 87,28–112,96 мг

что соответствует активности:

липазы 10000 ЕД ЕФ

амилазы 9000 ЕД ЕФ

протеазы 500 ЕД ЕФ

активное вещество:

панкреатин 218,2–282,4 мг

что соответствует активности:

липазы 25000 ЕД ЕФ

амилазы 22500 ЕД ЕФ

протеазы 1250 ЕД ЕФ

активное вещество:

панкреатин 272,02–316,68 мг

что соответствует активности:

липазы 36000 ЕД ЕФ

амилазы 18000 ЕД ЕФ
протеазы 1200 ЕД ЕФ
вспомогательные вещества:
МКЦ; кросповидон; кремния ди-
оксид коллоидный безводный;
магния стеарат
пленочная оболочка микроаблет-
ки: сополимер метакриловой кис-
лоты и этилакрилата (1:1); триэ-
тилцитрат; тальк; симетикон (20%
эмульсия, в пересчете на сухую
массу 23%); полирующее веществ-
во — монтан-гликолевый воск
крышечка капсулы: желатин; ок-
сид железа красный (E172); ок-
сид железа черный (E172); тита-
на диоксид (E171); лаурилсуль-
фат натрия
корпус капсулы: желатин; лау-
рилсульфат натрия

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Капсулы 10000 ЕД: твердые продолговатые желатиновые капсулы, размер №2; крышечка коричневого цвета непрозрачная, корпус бесцветный прозрачный. Содержимое капсул: беловато-серые выпуклые покрытые пленочной оболочкой микроаблетки; допускается наличие характерного запаха у микроаблеток.

Капсулы 25000 ЕД: твердые продолговатые желатиновые капсулы, размер №0; крышечка коричневого цвета непрозрачная, корпус бесцветный прозрачный. Содержимое капсул: беловато-серые выпуклые покрытые пленочной оболочкой микроаблетки; допускается наличие характерного запаха у микроаблеток.

Капсулы 36000 ЕД: твердые продолговатые желатиновые капсулы, размер №00; крышечка коричневого цвета непрозрачная, корпус бесцветный прозрачный. Содержимое капсул: беловато-серые выпуклые покрытые пленочной оболочкой микроаблетки; допускается наличие характерного запаха у микроаблеток.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эрми-
таль содержит стандартный высоко-
активный панкреатин, полученный из
поджелудочной железы свиньи в виде
микроаблеток, резистентных к воз-
действию желудочного сока. Пищева-
рительное ферментное средство, вос-
полняет дефицит ферментов подже-
лудочной железы, оказывает протео-
литическое, амилолитическое и липо-
литическое действие. Входящие в со-
став ферменты (липаза, альфа-амила-
за, трипсин, химотрипсин) способст-
вуют расщеплению белков до амино-
кислот, жиров — до глицерина и жир-
ных кислот, крахмала — до декстри-
нов и моносахаридов, улучшает функ-
циональное состояние ЖКТ, норма-
лизует процессы пищеварения.

Форма выпуска препарата обеспечи-
вает полное высвобождение резистен-
тных к действию желудочного сока
микроаблеток из капсулы в желудке
с последующим мелкодисперсным пе-
ремешиванием микроаблеток с ки-
шечным содержимым и химусом и
быстрым выделением ферментов из
микроаблеток в двенадцатиперстной
кишке при pH>5. Продукты расщеп-
ления панкреатическими ферментами
всасываются в кишечнике либо непо-
средственно, либо после расщепления
кишечными ферментами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Ферменты
поджелудочной железы, содержащие-
ся в препарате Эрмиталь, не всасыва-
ются в кровь. Ферменты инактивиру-
ются и перевариваются в кишечнике,
как белки путем аутолиза и протеоли-
за. Остаточную ферментативную ак-
тивность можно определить в кале.

ПОКАЗАНИЯ. У взрослых применя-
ется:

- для улучшения переваривания пищи у пациентов с нормальной функцией желудочно-кишечного тракта в слу-
чае погрешностей в питании;
- заместительная терапия при внеш-
несекреторной недостаточности
поджелудочной железы: муковис-

цидоз, хронический панкреатит, панкреатэктомия, рак поджелудочной железы, протоковая обструкция вследствие новообразования (в т.ч. обструкция протоков поджелудочной железы, общего желчного протока), синдром Швахмана-Даймонда, старческий возраст;

- симптоматическая терапия нарушений пищеварения: состояние после холецистэктомии, частичная резекция желудка (Бильрот–I/II), тотальная гастрэктомия, дуодено-гастростаз, билиарная обструкция, холестатический гепатит, цирроз печени, болезнь Крона, дисбактериоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- известная гиперчувствительность к ферментам поджелудочной железы;
- острый панкреатит;
- обострение хронического панкреатита;
- беременность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Не следует применять во время беременности. В период кормления грудью необходимо учитывать соотношение риск/польза.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь. Дозы подбирают индивидуально, в зависимости от тяжести заболевания и диеты. Расчет дозы проводится в перерасчете на единицы активности липазы. Капсулы следует проглатывать целиком во время приема пищи, запивая большим количеством жидкости (вода, соки); при затруднении глотания капсулы можно вскрыть и их содержимое добавить к жидкой пище. Размельчение или разжевывание микрокапсул или добавление их к пище с pH < 5,5 приводит к разрушению их оболочки, защищающей от действия желудочного сока.

Рекомендуемая доза составляет:

2–4 капсулы препарата Эрмиталь 10000 ЕД, или

1–2 капсулы Эрмиталь 25000 ЕД, или

1 капсула Эрмиталь 36000 ЕД во время каждого приема пищи. При необходимости доза может быть увеличена. Повышение дозы должно проходить под контролем врача. Нельзя превышать суточную дозу ферментов в пределах 15–20000 липазных единиц на кг массы тела. Терапия должна проводиться на фоне обильного приема жидкости.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции немедленного типа (крапивница, слезотечение, насморк, бронхоспазм). Раздражение слизистой оболочки ЖКТ, а также области заднего прохода.

Редко — диарея или запор, тошнота, дискомфорт в эпигастриальной области. При длительном применении в высоких дозах — гиперурикозурия, при использовании высоких доз у больных муковисцидозом — стриктуры в илеоцекальном отделе и в восходящей ободочной кишке.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При приеме препарата Эрмиталь может снижаться всасывание фолиевой кислоты. Снижает всасывание железа. На фоне лечения препаратом Эрмиталь может снижаться эффект пероральных гипогликемических ЛС акарбозы и миглитол.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* гиперурикемия, гиперурикозурия.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При приеме высоких доз следует тщательно контролировать необычные симптомы и побочные эффекты со стороны органов ЖКТ.

При длительном применении при муковисцидозе возможно развитие запоров, стриктур подвздошной и слепой кишки, колит.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы 10000 ЕД, 25000 ЕД, 36000 ЕД.* В стеклянном флаконе темного стекла с пластмассовой крышечкой 20, 50 или 100 шт. 1 фл.

по 20, 50, 100 капс. или 2 фл. по 100 капс. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
Без рецепта.

ЭСМИЯ® (ESMYA®)

Улипристал 355*

Gedeon Richter (Венгрия)



СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

улипристала ацетат. 5 мг

вспомогательные вещества:

МКЦ — 93,5 мг; маннитол — 43,5

мг; тальк — 4 мг; кроскармеллоза

натрия — 2,5 мг; магния стеарат —

1,5 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «ES5» на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Улипристал — активный при приеме внутрь синтетический селективный модулятор рецепторов прогестерона, характеризующийся тканеспецифичным частичным антипрогестероновым эффектом.

Эндометрий. Улипристал оказывает прямое действие на эндометрий. При начале ежедневного приема препарата, та в дозе 5 мг в течение менструально, го цикла у большинства женщин (включая пациенток с миомой) за, канчивается очередное менструаль, ное кровотечение, а следующее не на, ступает. Когда прием препарата пре, кращается, менструальный цикл обычно возобновляется в течение 4 нед. Прямое действие на эндометрий приводит к специфичным для этого класса препаратов изменениям в эн, дометрии, связанным с антагонисти, ческим действием на рецепторы про, гестерона (*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes, (PAEC)*). Как правило, гистологиче, ские изменения представлены неак, тивным и слабо пролиферирующим эпителием и сопровождаются асим, метрией роста стромы и эпителия, выраженным кистозным расширени, ем желез со смешанными эстроген, ными (митотическими) и прогеста, генными (секреторными) влияниями на эпителий. Такие изменения отме, чались примерно у 60% пациенток, получавших улипристал в течение 3 мес. Эти изменения обратимы и исче, зают после прекращения лечения, их не следует принимать за гиперпла, зию эндометрия.

Примерно у 5% пациенток репродук, тивного возраста с тяжелыми форма, ми менструальных кровотечений толщина эндометрия больше 16 мм. У 10–15% пациенток, получающих улипристал, эндометрий может утол, щаться (>16 мм) в ходе лечения. Это утолщение исчезает после прекраще, ния приема препарата и возобнове, ния менструальных кровотечений. Если утолщение эндометрия сохра, няется в течение 3 мес после оконча, ния лечения и восстановления менст, руального цикла, следует провести дополнительное обследование для исключения других заболеваний.

Лейомиома. Улипристал оказывает прямое действие на лейомиомы, подавляя клеточную пролиферацию и индуцируя апоптоз, что приводит к уменьшению их размеров.

Гипофиз. При ежедневном приеме улипристала в дозе 5 мг происходит подавление овуляции у большинства пациенток, о чем свидетельствует поддержание концентрации прогестерона на уровне около 0,3 нг/мл.

При ежедневном приеме улипристала в дозе 5 мг частично снижается концентрация ФСГ, однако концентрация эстрадиола в плазме крови у большинства пациенток поддерживается на уровне средней фолликулярной фазы и соответствует таковой в группе плацебо.

Улипристал не влияет на концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, АКТГ и пролактина в плазме крови на протяжении 3 мес лечения.

Доклинические данные по безопасности. В доклинических исследованиях фармакологической безопасности, токсичности многократных доз и генотоксичности потенциальных угроз для человека не выявлено. Основные находки в исследованиях общей токсичности связаны с влиянием на рецепторы прогестерона (а также на рецепторы ГКС при применении препарата в более высоких концентрациях), с антипрогестероновой активностью при экспозициях, близких к терапевтическим у человека. В 39-недельном исследовании на обезьянах с применением низких доз были выявлены изменения, сходные с *РАЕС*. В связи со своим механизмом действия улипристал вызывает гибель плодов у крыс, кроликов (при многократных дозах выше 1 мг/кг), морских свинок и обезьян. Безопасность препарата в отношении эмбриона человека не установлена. В дозах, достаточно малых для сохранения беременности у животных, тератогенный потенциал не выявлен. В исследованиях репродукции у крыс с использованием доз,

обеспечивающих такую же экспозицию, как у человека, не выявлено доказательств влияния на репродуктивную способность животных, получавших улипристал, а также на их потомство. Исследования канцерогенности не проводились.

Клиническая эффективность и безопасность. Эффективность фиксированных доз улипристала 5 и 10 мг 1 раз в сутки оценивалась в 2 исследованиях III фазы, в которых участвовали пациентки с очень тяжелыми менструальными кровотечениями, вызванными миомой матки. В сравнении с плацебо было выявлено клинически значимое уменьшение объема менструальной кровопотери у пациенток, принимавших улипристал. Это позволяло быстро и более эффективно проводить коррекцию анемии, чем при назначении только препаратов железа. Уменьшение менструальной кровопотери у пациенток, получавших улипристал, было сопоставимо с группой, получавшей агонист ГнРГ (лейпрорелин). У большинства пациенток, получавших улипристал, кровотечение прекращалось в течение 1-й нед приема (развивалась аменорея). По данным МРТ, у пациенток, получавших улипристал, было значительно большее уменьшение размеров миомы матки, чем в группе плацебо. У пациенток, которым не была выполнена гистерэктомия или миомэктомия, при УЗИ-контроле в конце лечения (13-я нед) оценивалось уменьшение размеров миомы матки. Как правило, оно сохранялось на протяжении 25 нед последующего наблюдения у пациенток, получавших улипристал, тогда как в группе, получавшей лейпрорелин, отмечалось некоторое увеличение размеров миомы матки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* После однократного приема внутрь дозы 5 или 10 мг улипристал быстро всасывается, достигая пример,

но через 1 ч после приема его $C_{\max}$ ($23,5 \pm 14,2$) и ($50 \pm 34,4$) нг/мл соответственно. $AUC_{0-\infty}$ составляет ($61,3 \pm 31,7$) и ($134, \pm 83,8$) нг·ч/мл соответственно. Улипристал быстро трансформируется в фармакологически активный метаболит, при этом через 1 ч после приема $C_{\max}$ составляет ($9 \pm 4,4$) и ($20,6 \pm 10,9$) нг/мл, $AUC_{0-\infty}$ — (26 ± 12) и ($63,6 \pm 30,1$) нг·ч/мл соответственно. Прием улипристала в дозе 30 мг вместе с завтраком с высоким содержанием жиров приводит к снижению средней $C_{\max}$ примерно на 45%, увеличению $T_{\max}$ от медианы 0,75 ч до 3 ч и 25% повышению $AUC_{0-\infty}$, по сравнению с приемом натощак. Такие же результаты получены для активного моно-N-деметилированного метаболита. Этот кинетический эффект пищи не расценивается как значимый для ежедневного приема таблеток улипристала.

Распределение. Улипристал в высокой степени (>98%) связывается с белками плазмы, включая альбумин, α_1 -кислый гликопротеин, ЛПВП и ЛПНП.

Метаболизм. Улипристал быстро превращается в моно-N-деметилированный и затем в ди-N-деметилированный метаболиты. Данные *in vitro* показывают, что этот процесс происходит в системе цитохрома P450 с участием изофермента 3A4 (CYP3A4). Исходя из того, что метаболизм улипристала опосредован цитохромом P450, ожидается влияние печеночной недостаточности на выведение улипристала, что приведет к увеличению его воздействия.

Выведение. Основной путь выведения — через кишечник, менее 10% вещества выводится почками. Конечный $T_{1/2}$ улипристала после однократного приема 5 или 10 мг составляет примерно 38 ч, средний клиренс — около 100 л/ч. Данные *in vitro* показывают, что в клинически значимых концентрациях улипристал и его ак-

тивный метаболит не ингибируют изоферменты CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, и 3A4 и не индуцируют изофермент CYP1A2. Таким образом, применение улипристала не должно влиять на клиренс лекарственных препаратов, которые метаболизируются при участии данных изоферментов. Данные *in vitro* показывают, что улипристал и его активный метаболит не являются субстратами Р-гликопротеина (P-gp).

ПОКАЗАНИЯ. Предоперационная терапия умеренных и тяжелых симптомов миомы матки у взрослых женщин репродуктивного возраста старше 18 лет, продолжительностью не более 3 мес.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к улипристалу или любому из вспомогательных веществ;
- беременность и период грудного вскармливания;
- кровотечение из влагалища неясной этиологии или по причинам, не связанным с миомой матки;
- рак матки, шейки матки, яичников или молочной железы;
- продолжительность терапии свыше 3 мес (в связи с отсутствием данных по безопасности при более длительном применении);
- бронхиальная астма (тяжелая форма, не поддающаяся коррекции пероральными ГКС);
- возраст моложе 18 лет.

С осторожностью: почечная и/или печеночная недостаточность, бронхиальная астма.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Улипристал противопоказан при беременности. Данные о применении улипристала у беременных отсутствуют или ограничены. Несмотря на то что в ходе исследований на животных тератогенный потенциал не выявлен, данных в отношении репродуктивной токсичности недостаточно.

В исследованиях на животных пока, зано, что улипристал проникает в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли улипристал в женское грудное молоко, поэтому нельзя исключить риск для детей в период грудного вскармливания. Улипристал противопоказан в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, по 1 табл. 1 раз в день не, зависимо от приема пищи, в течение не более 3 мес.

Лечение следует начинать в течение 1-й нед менструального цикла.

Отсутствуют данные о лечении свыше 3 мес или повторных курсах терапии, поэтому длительность лечения не должна превышать 3 мес.

В случае пропуска таблетки следует принять таблетку препарата Эсмия® как можно быстрее. Если прием пропущен более чем на 12 ч, то пропущенная таблетка не принимается, и следует просто возобновить обычный режим приема.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность. У пациенток с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется. Препарат Эсмия® не рекомендован для применения у пациенток с тяжелой почечной недостаточностью при невозможности постоянного наблюдения (см. «Особые указания»).

Печеночная недостаточность. У пациенток с легкой степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется. Препарат Эсмия® не рекомендован для применения у пациенток с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью при невозможности постоянного наблюдения (см. «Особые указания»).

Дети. Применение препарата Эсмия® по соответствующим показаниям у детей не предусмотрено. Безопасность и эффективность улипристала

установлены только для женщин от 18 лет и старше.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Обзор профиля безопасности*

Безопасность улипристала оценивалась у 393 женщин с миомой матки, получавших 5 или 10 мг улипристала в ходе исследований III фазы. Наиболее частым наблюдаемым явлением в клинических исследованиях была аменорея (82,2%), которая считается желаемым исходом.

Наиболее частой побочной реакцией было появление приливов. Подавляющее большинство побочных реакций были легкими или умеренными (94,9%), не приводили к прекращению лечения препаратом (99,3%) и разрешались самостоятельно.

Перечень побочных реакций

В ходе двух исследований III фазы у пациенток с миомой матки, получавших препарат в течение 3 мес, сообщалось о следующих побочных реакциях. Неблагоприятные побочные реакции представлены по системно-органному классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

В пределах каждой частотной группы побочные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Нарушения психики: часто — эмоциональные расстройства; нечасто — беспокойство.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль*; нечасто — головкружение.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто — увеличение массы тела.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто — вертиго.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — носовое кровотечение.

Со стороны ЖКТ: часто — боли в животе, тошнота; нечасто — диспепсия, сухость во рту, метеоризм, запор.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — акне, повышенная потливость; нечасто — поражения кожи.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боли в костях и мышцах; нечасто — боли в спине.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — недержание мочи.

Со стороны половых органов и молочной железы: очень часто — аменорея, утолщение эндометрия*, приливы*; часто — метроррагия*, киста яичника*, напряженность/болезненность молочных желез, тазовая боль; нечасто — метроррагия, разрыв кисты яичника, выделения из влагалища, увеличение и неприятные ощущения в области молочных желез.

* см. «*Описание отдельных побочных реакций*».

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — отеки, повышенная утомляемость; нечасто — астенция.

Изменения лабораторных и инструментальных исследований: часто — повышение концентрации холестерина в крови; нечасто — повышение концентрации триглицеридов в крови.

Описание отдельных побочных реакций

Утолщение эндометрия. У 10–15% пациенток, получавших улипристал, может происходить утолщение эндометрия (>16 мм, по данным УЗИ или МРТ на момент окончания лечения). Это явление обратимо после прекращения лечения и возобновления менструального цикла. Кроме того, образимые изменения в эндометрии, обозначаемые как *РАЕС*, отличаются от гиперплазии эндометрия. Патоморфолог должен быть информирован о приеме пациенткой улипристала при

проведении гистологического исследования при гистерэктомии или биопсии эндометрия.

Приливы. Отмечались у 12,7% пациенток, но их частота варьировала в разных исследованиях. В исследовании с активным контролем их частота составила 24% (10,5% умеренных или тяжелых) для получающих улипристал, и 60,4% (39,6% умеренных или тяжелых) для получающих лейпро-релин. В плацебо-контролируемом исследовании частота приливов составила 1% для улипристала и 0% — для плацебо.

Головная боль. Легкой или умеренной степени отмечалась у 6,4% пациенток.

Киста яичника. У 1,5% пациенток в ходе лечения были обнаружены функциональные кисты яичника, которые спонтанно исчезли в течение нескольких недель.

Маточное кровотечение. Пациентки с тяжелым менструальным кровотечением, обусловленным лейомиомой матки, находятся в группе риска повышенной кровоточивости, что может потребовать хирургического вмешательства. Было несколько таких сообщений как в ходе терапии, так и через 2–3 мес после окончания лечения улипристалом.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Возможное влияние других лекарственных препаратов на действие улипристала

Гормональные контрацептивы. Улипристал обладает стероидной структурой и действует как селективный модулятор рецепторов прогестерона с преобладающим ингибирующим эффектом в отношении рецепторов прогестерона. Таким образом, гормональные контрацептивы и гестагены могут снижать эффективность улипристала путем конкурентного воздействия на рецептор прогестерона. Поэтому не рекомендуется одновременное применение препаратов, содержащих гестагены.

Ингибиторы изофермента CYP3A4. После применения умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 — эрит, ромидина пропионата (500 мг 2 раза в день в течение 9 дней) — у здоровых женщин-добровольцев показатели $C_{\max}$ и AUC улипристала повышались в 1,2 и 2,9 раза соответственно; величина AUC активного метаболита улипристала повышалась в 1,5 раза, в то время как $C_{\max}$ активного метаболита снижалась (в 0,52 раза).

Совместное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (ке, токоназол, ритонавир, нефазодон) может приводить к большему повышению концентрации улипристала в плазме крови. Коррекция дозы при применении улипристала у пациентов, получающих слабые ингибиторы изофермента CYP3A4, не требуется. Совместное применение умеренных или мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 с улипристалом не рекомендуется.

Индукторы изофермента CYP3A4. У пациентов, получающих индукторы изофермента CYP3A4, может наблюдаться снижение концентрации улипристала в плазме крови. Совместное применение улипристала и мощных индукторов изофермента CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, препараты зверобоя продырявленного) не рекомендуется.

Препараты, влияющие на pH желудочного сока. Применение улипристала (10 мг/день) вместе с ингибитором протонной помпы — эзомепразолом (20 мг 1 раз в день в течение 6 дней) — приводит к снижению средней $C_{\max}$ на 65%, удлинению $T_{\max}$ (от медианы 0,75 ч до 1 ч) и повышению средней AUC на 13%. Такое действие лекарственных препаратов, повышающих pH желудочного сока, не считается клинически значимым для ежедневного приема таблеток улипристала.

Возможное влияние улипристала на действие других лекарственных препаратов

Гормональные контрацептивы. Улипристал может препятствовать действию гормональных контрацептивов (гестагенсодержащих таблеток, гестагенвысвобождающих систем или комбинированных пероральных контрацептивов) и препаратов гестагенов, применяемых по иным показаниям. Поэтому сопутствующее применение лекарственных препаратов, содержащих гестаген, не рекомендовано. Гестагенсодержащие препараты не следует применять в течение 12 дней после прекращения лечения улипристалом.

Субстраты P-гликопротеина (P-gp). Данные *in vitro* показывают, что в клинически значимых концентрациях улипристал в процессе всасывания в стенке ЖКТ может являться ингибитором P-gp. Таким образом, сопутствующее применение улипристала может повышать концентрацию других лекарственных препаратов — субстратов P-gp — в плазме крови. При отсутствии клинических данных одновременное применение улипристала и субстратов P-gp (дабигатран этексилат, дигоксин) не рекомендуется. Пациентка должна сообщить лечащему врачу о всех лекарственных препаратах, которые она принимает, даже если они отпускаются без рецепта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данные о передозировке улипристала ограничены. Однократные дозы до 200 мг и ежедневные дозы 50 мг на протяжении 10 дней назначались ограниченному числу добровольцев, при этом не отмечено тяжелых или серьезных нежелательных реакций.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Улипристал назначается только после тщательного обследования. До начала лечения следует исключить беременность.

Контрацепция. В связи с возможностью нежелательных взаимодействий сопутствующее применение только гестагенсодержащих препаратов, гес,

тагенвысвобождающих систем или комбинированных пероральных контрацептивов не рекомендуется. Хотя у большинства женщин, получавших терапевтические дозы улипристала, наблюдалась ановуляция, рекомендовано дополнительное использование негормонального метода контрацепции в ходе лечения.

Почечная недостаточность. Нет оснований предполагать, что почечная недостаточность может значительно влиять на выведение улипристала. Не рекомендуется применять улипристал без постоянного наблюдения у пациенток с тяжелой почечной недостаточностью, т.к. специальные исследования не проводились.

Печеночная недостаточность. Отсутствует опыт терапевтического применения улипристала у пациенток с печеночной недостаточностью. Ожидается, что печеночная недостаточность может влиять на выведение улипристала, что приведет к усилению действия препарата. Это несущественно для пациенток с печеночной недостаточностью легкой степени. Не рекомендуется назначать улипристал пациенткам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью при невозможности постоянного наблюдения.

Сопутствующая терапия. Улипристал не рекомендован для применения пациенткам, получающим субтраты *P-gp* (дабигатран этексилат, дигоксин).

Одновременное применение умеренных или мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и улипристала не рекомендуется.

Одновременное применение улипристала и мощных индукторов изофермента CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, препараты зверобоя продырявленного) не рекомендуется.

Изменения эндометрия. Улипристал оказывает специфическое фармакодинамическое действие на эндометрий.

Может отмечаться увеличение толщины эндометрия. Если толщина эндометрия сохраняется в течение 3 мес после окончания лечения и возобновления менструального цикла, следует провести дополнительное обследование для исключения других заболеваний. У пациенток, получающих улипристал, при гистологическом исследовании могут наблюдаться изменения строения эндометрия. Такие изменения обратимы после завершения лечения. Эти гистологические изменения обозначаются как изменения в эндометрии, связанные с антагонистическим действием на *PAEC*, и они не должны быть ошибочно оценены как гиперплазия эндометрия. В связи с отсутствием данных по безопасности длительного применения препарата (более 3 мес) или повторных курсов лечения риск неблагоприятного воздействия на эндометрий в случае продолжения лечения неизвестен. Поэтому длительность лечения не должна превышать 3 мес.

Кровотечение. Пациентки должны быть проинформированы о том, что лечение улипристалом обычно приводит к значительному уменьшению менструальной кровопотери или аменореи в течение первых 10 дней лечения. При сохраняющихся чрезмерных кровотечениях пациентке следует обратиться к врачу. Как правило, менструальный цикл возобновляется в течение 4 нед после окончания курса лечения.

Фертильность. У большинства женщин, принимавших улипристал в терапевтических дозах, наблюдалась ановуляция. Однако фертильность при длительном применении улипристала не изучалась.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Улипристал может оказывать минимальное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, т.к.

после приема улипристала может наблюдаться легкое головокружение.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 5 мг. По 14 табл. в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ пленки оранжевого цвета и алюминиевой фольги. По 2 или 6 блистеров помещены в картон, ную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭУТИРОКС® (EUTHYROX®)

Левотироксин натрия* 208

ООО «Такеда Фармасьютикалс»



табл. 25 мкг, бл. 25,
пач. картон. 4
Эутирокс®

СОСТАВ

Таблетки 1 табл.
активное вещество:

левотироксин натрия 25 мкг
50 мкг
75 мкг
88 мкг
100 мкг
112 мкг
125 мкг
137 мкг
150 мкг

вспомогательные вещества: крах,
мал кукурузный — 25 мг; жел,

тин — 5 мг; кроскармеллоза на,
трия — 3,5 мг; магния стеарат —
0,5 мг; лактозы моногидрат —
65,975/65,95/65,925/65,912/65,9
/65,888/65,875/65,863/65,85 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белые, круглые таблетки, плоские с двух сторон, с фаской. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таблетки — гравировка «ЕМ + дозировка».

ФАРМАКОДИНАМИКА. Синтетический левовращающий изомер тироксина. После частичного превращения в трийодтиронин (в печени и почках) и перехода в клетки организма оказывает влияние на развитие и рост тканей, обмен веществ. В малых дозах оказывает анаболическое действие на белковый и жировой обмен, в средних — стимулирует рост и развитие, повышает потребность тканей в кислороде, стимулирует метаболизм белков, жиров и углеводов, повышает функциональную активность ССС и ЦНС, в больших — угнетает выработку тиротропин-рилизинг-гормона гипоталамуса и ТТГ гипофиза.

Терапевтический эффект развивается через 7–12 дней и сохраняется в течение этого же времени после отмены препарата. Клинический эффект при гипотиреозе проявляется через 3–5 сут. Диффузный зоб уменьшается или исчезает в течение 3–6 мес.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь левотироксин натрия всасывается почти исключительно в верхнем отделе тонкого кишечника (до 80% принятой дозы). Прием пищи снижает всасываемость левотироксина. C_{max} в плазме крови достигается примерно через 5–6 ч после приема. После всасывания более 99% препарата связывается с белками сыворотки (тироксинсвязывающим глобулином, тироксинсвязывающим преальбумином и альбумином). В различных тканях происходит монодейдирование

примерно 80% левотироксина с образованием трийодтиронина (T_3) и неактивных продуктов. Тиреоидные гормоны метаболизируются главным образом в печени, почках, головном мозге и мышцах. Небольшое количество препарата подвергается дезаминированию и декарбоксилированию, а также конъюгированию с серной и глюкуроновой кислотами (в печени). Метаболиты выводятся почками и через кишечник.

$T_{1/2}$ — 6–7 дней, при тиреотоксикозе — 3–4 дня, при гипотиреозе — 9–10 дней.

ПОКАЗАНИЯ

- гипотиреоз;
- эутиреоидный зоб;
- заместительная терапия и профилактика рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе;
- рак щитовидной железы (после хирургического лечения);
- диффузный токсический зоб, после достижения эутиреоидного состояния на фоне антитиреодной терапии (в виде комбинированной или монотерапии);
- в качестве диагностического средства для проведения теста тиреоидной супрессии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату;
- нелеченный тиреотоксикоз;
- нелеченная гипопаритарная недостаточность;
- нелеченная недостаточность надпочечников;
- применение в период беременности в комбинации с антитиреодными средствами;
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).



табл. 50 мкг, бл. 25,
нач. картон. 4
Эутирокс®

Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита и острого перикардита.

С осторожностью: ишемическая болезнь сердца (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальная гипертензия, аритмия, сахарный диабет, тяжелый, длительно существующий гипотиреоз, синдром мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В период беременности и грудного вскармливания терапия препаратом, назначенным по поводу гипотиреоза, должна продолжаться. В период беременности может потребоваться увеличение дозы препарата из-за повышения содержания тироксина, связывающего глобулина.

В период грудного вскармливания препарат следует принимать строго в рекомендуемых дозах, под наблюдением врача. При приеме рекомендованных терапевтических доз концетрация тиреоидного гормона, секретируемого с грудным молоком при



табл. 75 мкг, бл. 25,
пач. картон. 4
Эутирокс®

лактации, недостаточна для того, чтобы вызвать гипертиреоз и подавление секреции ТТГ у ребенка. Нет данных о возникновении тератогенных и фетотоксических эффектов при приеме препарата в рекомендуемых терапевтических дозах. Прием препарата в период беременности в чрезмерно высоких дозах может негативно влиять на плод и постнатальное развитие.

Применение при беременности препарата в комбинации с антигипертиреозными средствами противопоказано, т.к. прием левотироксина натрия может потребовать увеличения доз антигипертиреозных средств. Поскольку антигипертиреозные средства, в отличие от левотироксина натрия, могут проходить через плаценту, то у плода может развиваться гипотиреоз.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

Суточная доза определяется индивидуально, в зависимости от показаний. Эутирокс® в суточной дозе принимают утром натощак, по крайней мере за 30 мин до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жид-

кости (полстакана воды) и не разжевывать.

При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний Эутирокс® назначают в дозе 1,6–1,8 мкг/кг/сут; у больных старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями — 0,9 мкг/кг/сут. При значительном ожирении расчет следует делать на «идеальный» вес.

Рекомендуемые дозы левотироксина натрия на начальном этапе заместительной терапии при гипотиреозе

Больные без сердечно-сосудистых заболеваний моложе 55 лет	Начальная доза: женщины — 75–100 мкг/сут; мужчины — 100–150 мкг/сут
Больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями или старше 55 лет	Начальная доза — 25 мкг в день Увеличивать по 25 мкг с интервалом 2 мес до нормализации показателя ТТГ в крови При появлении или ухудшении симптомов со стороны ССС провести коррекцию терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендуемые дозы левотироксина для лечения врожденного гипотиреоза

Возраст	Суточная доза левотироксина, мкг	Доза левотироксина в расчете на массу тела, мкг/кг
До 6 мес	25–50	10–15
6–12 мес	50–75	6–8
1–5 лет	75–100	5–6
6–12 лет	100–150	4–5
Старше 12 лет	100–200	2–3

Показания	Рекомендуемые дозы левотироксина, мкг/сут
Лечение эутиреоидного зоба	75–200

Показания	Рекомендуемые дозы левотироксина, мкг/сут			
Профилактика рецидива после хирургического лечения эутиреоидного зоба	75–200			
В комплексной терапии тиреотоксикоза	50–100			
Супрессивная терапия рака щитовидной железы	150–300			
Тест тиреоидной супрессии	За 4 нед до теста	За 3 нед до теста	За 2 нед до теста	За 1 нед до теста
	75	75	150–200	150–200

Грудным детям и детям до 3 лет точную дозу препарата Эутирокс® дают в один прием за 30 мин до первого кормления. Таблетку растворяют в воде до тонкой взвеси, которую глотают непосредственно перед приемом препарата.

У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью с малых доз — с 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до подерживающей на 12,5 мкг/сут каждые 2 нед и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови.

При гипотиреозе Эутирокс® принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе Эутирокс® используют в комплексной терапии с антигипотиреотическими препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач.



Для индивидуального дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку препарата Эутирокс®.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При правильном применении препарата Эутирокс® под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Применение трициклических антидепрессантов с левотироксином натрия может привести к усилению действия антидепрессантов.

Левотироксин натрия снижает действие сердечных гликозидов.

При одновременном применении колестирамина и колестипола (ионообменные смолы), а также алюминия гидроксид уменьшают плазменную концентрацию левотироксина натрия за счет торможения всасывания его в кишечнике. В связи с этим левотироксин натрия необходимо принимать за 4–5 ч до приема указанных препаратов.

При одновременном применении с анаболическими стероидами, аспара, гиназой, тамоксифеном возможно фармакокинетическое взаимодействие на уровне связывания с белками плазмы. Ингибиторы протеазы (на, пример тритонавир, индинавир, ло, пинавир) могут оказывать влияние на эффективность левотироксина натрия. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации тиреоидных гормонов. При необходимости следует скорректировать дозу левотироксина натрия.

Фенитоин может оказывать влияние на эффективность левотироксина натрия вследствие вытеснения левотироксина из связи с белками плазмы, что может привести к повышению концентрации свободного тироксина (T_4) и T_3 . С другой стороны, фенитоин повышает интенсивность метаболизма левотироксина натрия в печени. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации тиреоидных гормонов.

Левотироксин натрия может способствовать снижению эффективности гипогликемических препаратов. Поэ-

тому необходим частый мониторинг концентрации глюкозы в крови с момента начала заместительной терапии гормоном щитовидной железы. При необходимости дозу гипогликемического препарата следует скорректировать.

Левотироксин натрия может усиливать эффект антикоагулянтов (протромбиновые препараты, производные кумарина) путем вытеснения их из связи с белками плазмы, что может повысить риск развития кровотечения, например кровоизлияния в ЦНС или желудочно-кишечного кровотечения, особенно у пожилых пациентов. Поэтому необходим регулярный мониторинг параметров коагуляции как в начале, так и в ходе сочетанной терапии указанными препаратами. При необходимости дозу антикоагулянта следует скорректировать.

Салицилаты, дикумарол, фуросемид в высоких дозах (250 мг), клофибрат и другие препараты могут вытеснять левотироксин натрия из связи с белками плазмы, что приводит к повышению концентрации фракции свободного T_4 .



табл. 100 мкг, бл. 25,
пач. картон. 4
Эутирокс®



табл. 112 мкг,
бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®

Севеламер может уменьшать всасывание левотироксина натрия.

Ингибиторы тирозинкиназы (наприм, мер иматиниб, сунитиниб) могут снижать эффективность левотироксина натрия. Поэтому в начале или в конце курса сопутствующей терапии указанными препаратами рекоменду, ется мониторинг изменения функции щитовидной железы у пациентов. При необходимости дозу левотироксина натрия корректируют.

Алюминийсодержащие (антациды, сукральфат), железосодержащие лекарственные препараты, карбонат кальция в литературе описаны как потенциально снижающие эффективность левотироксина натрия. Поэтому прием левотироксина натрия рекомендуется осуществлять по меньшей мере за 2 ч до применения таких лекарственных препаратов.

Соматотропин при одновременном применении с левотироксином натрия может ускорить закрытие эпифизарных зон роста.

Пропилтиоурацил, ГКС, β -симпатолитики и йодсодержащие контрастные препараты, амиодарон ингибиру-

ют периферическое превращение T_4 в T_3 . Ввиду высокого содержания йода, применение амиодарона может сопровождаться развитием как гипертиреоза, так и гипотиреоза. Особое внимание следует уделять узловому зобу с возможным развитием нераспознанной функциональной автономии.

Сертралин, хлорохин/прогуанил снижают эффективность левотироксина натрия и повышают концентрацию ТТГ в сыворотке.

Лекарственные препараты, способствующие индукции печеночных ферментов (например барбитураты, карбамазепин), могут способствовать печеночному клиренсу левотироксина натрия. У женщин, применяющих эстрогенсодержащие контрацептивы или находящихся в постменопаузе, получающих заместительную гормональную терапию, может возрастать потребность в левотироксине натрия. Употребление продуктов, содержащих сою, может способствовать снижению всасывания в кишечнике левотироксина натрия. Поэтому может потребоваться коррекция дозы, осо-



табл. 125 мкг, бл. 25,
пач. картон. 4
Эутирокс®



табл. 137 мкг,
бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®



табл. 150 мкг, бл. 25,
пач. картон. 4
Эутирокс®

бенно в начале или после прекращения употребления продуктов, содержащих сою.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При передозировке препарата наблюдается значительное увеличение скорости обмена веществ. Клинические признаки гипертиреоза могут возникать в случае передозировки, если превышен индивидуальный порог переносимости левотироксина натрия или доза препарата с момента начала терапии повышается слишком быстро.

Симптомы, характерные для гипертиреоза: сердечные аритмии, тахикардия, сердцебиение, стенокардия, головная боль, мышечная слабость и мышечные подергивания, гиперемия (особенно лица), лихорадка, рвота, нарушение менструального цикла, доброкачественная внутричерепная гипертензия, тремор, беспокойство, бессонница, гипергидроз, снижение массы тела, диарея.

Лечение: в зависимости от выраженности симптомов, врачом может быть рекомендовано уменьшение суточной дозы препарата, перерыв в лечении на несколько дней, назначение

β-адреноблокаторов. При приеме предельно высоких доз может быть назначен плазмаферез. После исчезновения побочных эффектов лечение следует начинать с осторожностью, с более низкой дозы. Были зарегистрированы случаи внезапной остановки сердечной деятельности у пациентов, которые принимали чрезмерно высокие дозы левотироксина натрия в течение многих лет. У предрасположенных пациентов были отмечены отдельные случаи возникновения судорог при превышении индивидуального порога переносимости.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. До начала заместительной терапии гормонами щитовидной железы или до выполнения теста тиреоидной супрессии необходимо исключить или провести лечение следующих заболеваний или патологических состояний: острая коронарная недостаточность, стенокардия, атеросклероз, артериальная гипертензия, недостаточность гипофиза или надпочечниковой недостаточности. Также до начала терапии гормонами щитовидной железы следует исключить или провести лечение функциональной автономии щитовидной железы.

Необходимо исключить возможность возникновения даже незначительного, но лекарственно обусловленного гипертиреоза у пациентов с коронарной недостаточностью, сердечной недостаточностью или тахикардиями. Поэтому в этих случаях необходим регулярный мониторинг концентрации тиреоидных гормонов. До проведения заместительной терапии гормонами щитовидной железы необходимо выяснить этиологию вторичного гипотиреоза.

При необходимости следует начать заместительную терапию с целью компенсации надпочечниковой недостаточности.

При подозрении на развитие функциональной автономии щитовидной

железы до начала терапии рекомен­дуется выполнение реакции на введение тиреолиберина (ТРГ-тест) или супрессивной сцинтиграфии.

У женщин в постменопаузе, имеющих гипотиреоз и повышенный риск остеопороза, необходимо исключить наличие превышающих физиологические концентрации левотироксина натрия в сыворотке. В этом случае рекомендован тщательный мониторинг функции щитовидной железы.

Применение левотироксина натрия не рекомендуется при наличии метаболических нарушений, сопровождающихся гипертиреозом. Исключением является сопутствующее применение во время лекарственной терапии гипертиреоза антигипертиреозными препаратами. С момента начала терапии левотироксином натрия в случае перехода с одного препарата на другой рекомендуется скорректировать дозу

в зависимости от клинического ответа пациента на терапию и результатов лабораторного обследования.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследования препарата на влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Тем не менее, т.к. левотироксин натрия идентичен природному тиреоидному гормону, влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами не ожидается.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 88 мкг, 100 мкг, 112 мкг, 125 мкг, 137 мкг или 150 мкг. В блистерах из ПВХ/фольги алюминиевой по 25 шт.; По 2 или 4 блистера помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ГЛАВА 3. НАУЧНО/ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Профилактика тромботических осложнений в онкологии

Пушкин В. В., д.м.н, проф., руководитель отдела гематологии и онкологии подростков и молодежи

ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва

Тромбозы у онкологических больных встречаются с высокой частотой, однако эта частота варьирует от 1 до 30% в зависимости от типа и распространенности опухоли. Профилактика широко используется в группах максимального риска (хирургические больные, госпитализированные больные), однако схемы и длительность профилактики — это предмет дискуссии. Низкомолекулярные гепарины (НМГ), назначаемые онкологическим больным в течение 7–9 дней после операции, позволяют снизить частоту тромбозов/тромбоэмболий. Последние годы появились данные о том, что в группах максимального риска (интраабдоминальные операции) продленная профилактика низкомолекулярными гепаринами дополнительно снижает частоту тромбозов. Новый ультранизкомолекулярный гепарин — бемипарин — показал высокую эффективность при продленной противотромботической профилактики у онкологических больных в течение 4 нед после операции.

В последнее десятилетие существенно возрос интерес онкологов к проблеме тромботических осложнений. Этот интерес обусловлен как значимостью проблемы — тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является причиной смерти каждого девятого пациента, госпитализированного в связи с опухолью, — так и успехами исследователей в расшифровке механизмов тромбофилии при раке, выявлении групп максимального риска и разработке новых эффективных схем профилактики и лечения тромбозов. Выявление групп максимального риска является важнейшей задачей в стратегии снижения смертности от тромботических/тромбоэмболических осложнений, т.к. абсолютная их частота при раке широко колеблется. Она может соответствовать как стандартной для здоровой популяции данного возраста (ранний рак молочной железы — менее 1%), так и сверхвысокой, составляя 30,7% при метастатическом раке поджелудочной железы (1). Эти различия отражают налице большое число факторов, которые влияют на риск развития венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) в гетерогенной популяции.

Что же определяет наклонность онкологических больных к тромбозам? В целом ряде случаев — это сочетание причин. Многие клетки рака продуцируют тканевую тромбопластин и опухолевый прокоагулянт (цистеиновая транспептидаза) (2). Борьба организма с опухолью сопровождается ростом содержания иммуномодуляторов (фактор некроза опухоли, интерлейкины, интерферон- γ), обладающих провоспалительным действием и способных повреждать эндотелий, снижая его противотромботические свойства. Прогрессии тромбоза способствует цитостатическая и гормональная терапия, повреждающая как эндотелий, так и опухолевые клетки, с выходом прокоагулянтных субстанций в кровоток. В значительной мере увеличивают риск тромбоза оперативные вмешательства (3). Да и сам по себе рост опухоли может создавать условия для тромбообразования за счет замедления кровотока при сдавлении сосудов и их инфильтрации. Как следствие, весомая часть онкологических больных подвержена венозной тромботической болезни (тромбозы глубоких вен голени, ТЭЛА), которая у больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода на 60% в сравнении с пациентами сходной распространенности рака, но не имеющих тромботических осложнений (4). Это статистически значимо снижает медиану общей выживаемости, а также увеличивает затраты, связанные

занные с лечением. В то же время, разработке эффективной противотромботической стратегии у онкологических больных препятствует разнообразие факторов риска тромбообразования. Дополнительные трудности в ее реализации создают противоопухолевые воздействия (операции, химиотерапия), повышающие риск кровотечений за счет повреждения сосудов и тромбоцитопении.

По данным исследования FRONTLINE (фундаментальное исследование тромбозов в онкологии), если половина оперированных пациентов с неоплазиями получает рутинную тромбопрофилактику, то в группе больных без операции онкологи применяют антикоагулянты менее чем в 5% случаев (5). Причиной этого является недооценка риска тромботических осложнений и высокая частота кровотечений при применении антикоагулянтов при раке. В то же время, принципиальная роль профилактики определяется тем, что диагностика потенциально эмбологенных тромбозов затруднена и не всегда эффективна (диагностический процесс образования тромба). Нередко первым клиническим проявлением гиперкоагуляции может стать ТЭЛА, способная привести к смерти в течение нескольких часов. Необходимо помнить, что применение противотромботических препаратов сопряжено с опасностью кровотечений и значимо увеличивает стоимость лечения. Для повышения эффективности профилактики и снижения ее негативных сторон необходимо максимально адресное применение антикоагулянтных препаратов, что требует выделения групп наибольшего риска. Недавно появились результаты нескольких исследований, посвященных выявлению показателей вероятного развития тромбоза в популяции онкологических больных, позволившие определить максимально угрожаемые когорты. В большинстве этих исследований важными факторами риска признаны госпитализация, наличие тромбозов в анамнезе или указание на высокий семейный риск тромбообразования, химиотерапия, повышение температуры, особенно на фоне реакции воспаления (высокий уровень С-реактивного белка), лейкоцитоз и анемия (6). *Khorana et al.* в объемном анализе пациентов с различными опухолевыми заболеваниями выделили несколько ключевых факторов, определяющих тромбофилию у амбулаторных больных, получающих цитостатики. В большей степени определял риск развития тромбоза тип опухоли. Максимальная частота данного осложнения была отмечена у больных с неоплазиями желудка и поджелудочной железы. В несколько меньшей степени, но существенно повышали риск тромбозов рак легких, опухоли гинекологической сферы, моче, половых органов у мужчин (кроме рака простаты) и лимфомы (7). Среди лабораторных параметров увеличивали вероятность развития тромбозов: содержание тромбоцитов крови свыше $350 \cdot 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина менее 100 г/л и лейкоцитоз более $11 \cdot 10^9/\text{л}$ (8). В одной из недавних работ австрийских авторов добавление к параметрам *Khorana et al.* таких лабораторных маркеров активности системы свертывания, как повышение содержания D-димера и микроплазми с Р-селектином, позволило выделить подгруппы сверхугрожающих по тромбозам пациентов еще более точно (9). Наличие 5 факторов риска в проспективном исследовании сопровождалось вероятностью тромбоза в течение 6 мес в 36% случаев. Цитируемые данные свидетельствуют о необходимости разработки и применения действенных методов профилактики тромбозов у онкологических больных, входящих в группу максимального риска.

ПРОФИЛАКТИКА В ГРУППАХ МАКСИМАЛЬНОГО РИСКА

Госпитализированные больные

Факт госпитализации у онкологических больных может увеличить риск тромбозов за счет эффекта иммобилизации, катетеризации центральной вены и проведения потенциально тромбогенного лечения (химиотерапия) даже без оперативного вмешательства (10). Если онкологические больные госпитализи-

руются по общетерапевтическим показаниям, то максимальным добавочным риском для них являются терминальные стадии застойной сердечной недостаточности, хронические обструктивные заболевания легких и сепсис. Добавление к этой комбинации преклонного возраста и анамнестических указаний на тромботическую болезнь делает риск тромбозов чрезвычайно высоким.

Механическая профилактика

В ряде случаев геморагические осложнения или их высокий риск (планируемое оперативное вмешательство, метастазы в ЦНС, тромбоцитопения) позволяют использовать для предотвращения тромбоэмболий лишь механические средства (эластические чулки, устройства перемежающейся пневмомассажной компрессии нижних конечностей, кавальные фильтры). Чулки и пневмомассажные компрессионные устройства показали некоторую эффективность у хирургических больных, но оказались неэффективны у пациентов с инсультами (11), а данные по их использованию у госпитализированных пациентов с тяжелыми заболеваниями отсутствуют. Установка интракавалных фильтров как единственный метод профилактики тромбозов вен нижних конечностей без системной антикоагулянтной терапии и отсутствием подтвержденных данных о продлении жизни в случае распространенных опухолей (12). Если фильтр все же был установлен, то некоторые авторы рекомендуют немедленно восстанавливать системную антикоагулянтную терапию после купирования кровотечения или снижения его риска.

Антикоагулянтная терапия

В нескольких контролируемых исследованиях применение нефракционированных гепаринов (НФГ) или НМГ позволяло снизить частоту тромбозов/тромбоэмболий в сравнении с плацебо в группе общетерапевтических больных (13). В самом крупном исследовании PREVENT, включившем 3706 пациентов, назначение дальтепарина позволило практически вдвое (5 против 2,8%) снизить частоту симптоматических тромбозов или смерти в сравнении с плацебо ($p=0,0015$). Двое больных в контрольной группе (ни одного — в группе дальтепарина) к концу исследования погибли от ТЭЛА. В исследовании по прямому сравнению НФГ и НМГ (эноксапарин) у 877 госпитализированных больных применение НМГ сопровождалось, по данным венографии, значительно меньшей частотой тромбозов и гибели больных (15 против 22%; $p=0,04$) (14). Использование нового антикоагулянта фондапаринукса (ингибитор фактора Ха) оказалось также успешным у госпитализированных больных с высоким риском тромбозов. Применение данного препарата или плацебо у 849 пациентов сопровождалось снижением частоты симптоматических венозных тромбозов в группе антикоагулянта до 5,6% против 10,5% в контрольной группе (15). Фатальные тромбоэмболии имели место у 5 больных в группе плацебо и ни у одного пациента в группе фондапаринукса. В то же время, во всех этих исследованиях подавляющее большинство больных не имели опухолей, и узконаправленные исследования в группах госпитализированных больных с неоплазиями до настоящего времени не проводились.

На основании анализа существующих данных, Американское общество торакальных хирургов рекомендует госпитализированным онкологическим больным, если у них имеет место застойная сердечная недостаточность, обструктивное заболевание легких или септическое состояние, проводить профилактику низкими дозами НФГ (3 раза в сутки в дозе 5000 МЕ) или НМГ

(1 раз в сутки в дозе менее 3400 МЕ). Рутинная профилактика тромбозов в случае длительного стояния сосудистых катетеров не показана.

Профилактика послеоперационных тромбозов/эмболий

Оперативные вмешательства значительно увеличивают вероятность тромботических осложнений. Длительная иммобилизация больных и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей существенно ак, тивируют систему свертывания.

Оперативные вмешательства значительно увеличивают вероятность тромботических осложнений. Длительная иммобилизация больных и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей существенно ак, тивируют систему свертывания. В 60-х годах прошлого века *Kakkar et al.*, ис, пользуя йод¹²⁵-меченный фибриноген, продемонстрировали естественную картину развития тромботических осложнений у 132 больных после опера, тивного вмешательства. Авторами было показано, что тромбы (подтвержден, ные также флебографически) сформировались в первые (1–3) дни после опе, рации у 40 (30%) больных. У 14 из них тромб спонтанно лизировался в тече, ние последующих 72 ч, а у 26 лизиса не было отмечено. В последней группе из 26 пациентов у 4 развилась ТЭЛА (16). Это исследование было проведено у больных без опухолей, в то время как наличие рака способно значительно сти, мулировать интенсивность тромбообразования. Сравнительное исследова, ние, проведенное в Швейцарии, показало, что риск тромбозов после операции у онкологических больных в сравнении с пациентами без опухоли повышае, тся в 2–3 раза, а ТЭЛА — в 6,7 раза (17). Эти данные были подтверждены во многих других исследованиях. По мнению некоторых авторов, операции с промежуточным или низким риском тромбозов/эмболий у больных с опухо, лями следует относить в категорию высокого риска этих осложнений, сопос, тавимого с ортопедическими вмешательствами. Эти данные послужили осно, вой для проверки различных методик профилактики тромбообразования. Са, мой эффективной из них и единственной значимо снижающей летальность от тромбозомболических осложнений явилось применение гепаринов. Добавле, ние к гепаринам механических средств профилактики (градуированное ком, прессионное белье, перемежающаяся пневмокомпрессия) увеличивало эф, фективность последних в группах максимального риска. Многочисленные исследования по применению гепаринов низкой или сверхнизкой молекуляр, ной массы и фондапаринукса (искусственный участок молекулы гепарина) позволило существенно расширить группу препаратов для послеоперацион, ной профилактики.

В дальнейшем было проведено еще несколько исследований, направлен, ных на определение оптимальной длительности проведения профилактики после операций у онкологических больных. Эта проблема стала обсуждаться после получения данных о сохранении активации системы свертывания (по, вышение уровня D-димера) на протяжении 2–3 нед после хирургического вмешательства (18). Попытки увеличить длительность терапии были реали, зованы в рандомизированном контролируемом исследовании FAME. Боль, ным после обширных операций на брюшной полости было осуществлено на, значение дальтепарина в дозе 5000 МЕ/сут в течение 1 или 4 нед. На 28-й день пациентам проводилась билатеральная венография для детекции тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей. Отдельно анализировалась под, группа больных, включавшая 198 пациентов с опухолевыми заболеваниями. В этой подгруппе увеличение длительности послеоперационной профилак,

тики с 1 до 4 нед снизило частоту подтвержденных тромбозов с 19,6 до 8,8%, а также значимо снизило частоту проксимальных тромбозов глубоких вен го, лени — с 10,4 до 2,2% (80% снижение риска; $p=0,02$), что является особенно важным в связи с увеличенным риском тромбозэмболии именно при послед, нем варианте тромбозов (19). В аналогичном исследовании с использованием эноксапарина (ENOXACAN 2) увеличение длительности профилактики с 6–10 до 28 дней после абдоминального оперативного пособия у больных с не, оплазиями значимо снизило частоту тромбозэмболий. Частота тромбозов глу, боких вен голени/тромбозэмболий к 30-му дню после операции составила 12% при кратком назначении НМГ и 4,8% при длительном их назначении ($p=0,02$). В течение 3 мес наблюдения это соотношение сохранялось (соответ, ственно 13,8 против 5,5%; $p=0,01$) (20). После публикации этих 2 работ сохра, нялась дискуссия относительно значимости полученных результатов и их воспроизводимости. Это стало предпосылкой для проведения исследования CANBESURE, результаты которого были впервые представлены в ходе XXII конгресса Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH), проходившего летом 2009 года в г. Бостоне (США) (21). Целью мно, гоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируе, мого исследования CANBESURE (*Cancer, Bemiparin and Surgery Evaluation*) была оценка эффективности и безопасности продленной тромбопрофилактики НМГ II поколения (бемипарином) у онкологических больных, подверг, ншихся хирургическим вмешательствам на брюшной полости или полости ма, лого таза. Бемипарин относится к группе гепаринов ультранизкой молеку, лярной массы в 2000–3000 Да, что определяет наибольшую активность в от, ношении X-фактора свертывания, превышающую таковую обычных НМГ в 1,5–2 раза, и продленную циркуляцию в крови, делающую достаточным однократное в день назначение препарата.

Рандомизацию прошли 626 пациентов из Испании, Румынии и России старше 40 лет, которым было назначено открытое радикальное или паллиативное хирургическое вмешательство по поводу ранее диагностированных злокачественных опухолей (первичных или метастатических) ЖКТ, мочевого, водящих путей или женской репродуктивной системы. При этом в исследование включали только пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 3 мес, у которых операция проводилась под общим наркозом или спин, номозговой анестезией и длилась не менее 30 мин. Основным критерием эффективности служила совокупность всех подтвержденных флебографически ТГВ, нефатальных ТЭЛА, а также случаев смерти от любых причин в конце двойного слепого периода исследования. Вторичными критериями были час, тот «большой ВТЭ» (симптоматические или бессимптомные проксималь, ные ТГВ, нефатальные ТЭЛА и случаи смерти, связанные с ТЭЛА). Также в качестве дополнительных критериев эффективности оценивались:

- совокупная и отдельная частота ТГВ, нефатальной ТЭЛА, случаи смерти от любых причин и случаи смерти, связанные с ТЭЛА, в конце трехмесячного периода наблюдения;
- частота «большой ВТЭ» в конце трехмесячного периода наблюдения.

Критерии безопасности включали частоту больших кровотечений (фатальное кровотечение; клинически явное кровотечение, связанное со снижением уровня гемоглобина на ≥ 2 г/л; клинически явное кровотечение, потребовавшее переливания >2 единиц эритроцитарной/тромбоцитарной массы или цельной крови; ретроперитонеальное или интракраниальное кровотечение;

клинически явное кровотечение, потребовавшее отмены исследуемого препарата) и частоту клинически значимых кровотечений (все остальные значимые кровотечения, не относящиеся к большим).

Средний возраст пациентов составил 64 года. Помимо онкологического заболевания, значительная часть больных имела один или несколько дополнительных факторов риска ВТЭ: ВТЭ в анамнезе (по 0,6% в группе бемипарина и плацебо), ожирение (18,4 и 18,8% соответственно), варикозная болезнь (11,7 и 12,9%), застойная сердечная недостаточность (3,5 и 3,6%), ишемическая болезнь сердца (19,4 и 20,5%), инсульт и/или гемиплегия в анамнезе (2,5 и 1%), ХОБЛ (4,8 и 2,9%) и др.

Опухоль локализовалась в ЖКТ у 81% пациентов (при этом колоректальный рак был у 66%, рак желудка — у 12,7%), в мочевыводящих путях — у 4,7%, органах женской репродуктивной системы — у 13,3%, ретроперитонеально — у 1% больных. У 81,9% пациентов вмешательство проводилось с целью излечения, у остальных 18,1% носило паллиативный характер.

Полученные результаты исследования позволили авторам сделать следующие выводы.

- У онкологических пациентов, подвергающихся обширному хирургическому вмешательству на брюшной полости и органах малого таза, продленная тромбопрофилактика бемипарином (3500 МЕ/сут, 28 дней) сопровождалась тенденцией к снижению относительного риска любых тромботических осложнений и смерти от всех причин на 25% ($p > 0,05$) по сравнению с краткосрочной профилактикой (3500 МЕ/сут, 8 дней). При исключении из анализа случаев смерти, не связанных с тромбозом, осложнениями, снижение относительного риска тромбозов или смерти в группе бемипарина составило 40% ($p = 0,059$).
- Продленная тромбопрофилактика бемипарином в течение 4 нед способствовала достоверному ($p = 0,016$) снижению относительного риска «больших ВТЭ» на 82,4% (вторичный критерий эффективности). В конце трехмесячного периода наблюдения снижение относительного риска частоты «большей ВТЭ» в группе бемипарина было на 74% ($p = 0,025$) ниже в сравнении с пациентами, которым не проводилась длительная тромбопрофилактика.
- Частота больших и клинически значимых кровотечений была одинаково низкой у пациентов, получавших продленную или краткосрочную тромбопрофилактику без достоверных различий между группами.

Выводом исследователей стало подтверждение результатов исследований ENOXACAN 2 и FAME, что делает разумным проведение продленной профилактики гепарином у онкологических больных после абдоминальных или таза, зовых операций.

Американское общество торакальных хирургов, как и другие организации, занимающиеся разработкой практических рекомендаций по лечению и профилактике тромбозов (NCCN, ASCO, AIOM), рекомендуют рассматривать общие оперативные вмешательства среднего риска у онкологических больных как операции высокого риска тромбозирования и проводить профилактику НФГ (3 раза в сутки в дозе 5000 МЕ) или НМГ (1 раз в сутки в дозе более 3400 МЕ) в течение 7–9 дней. Наличие дополнительных факторов риска (анамнестические указания на тромбозы, возраст более 60 лет, ожирение, хроническая болезнь легких, гипертония) должно сопровождаться добавлением к гепаринам механических средств (компрессионные градуированные чулки и/или пневматические компрессионные накладки).

Большие абдоминальные и тазовые операции, особенно при наличии та-ких факторов риска, как длительная центральная анестезия, тромбозы в анам, незе и постельный режим после операции 4 дня и более, следует рассматри-вать как основание для продленной четырехнедельной профилактики НМГ.

Влияние антикоагулянтной терапии на течение опухолевого процесса

Вопросы взаимосвязи активации свертывающей системы и прогрессии рака обсуждаются достаточно давно. Активированные факторы свертывания оказывают выраженное воздействие на клетки рака. Известно, что тромбин, помимо формирования фибрина и активирования тромбоцитов, способен влиять на функции многих клеток, взаимодействуя с протеазоактивируемы, ми рецепторами (PAR), расположенными на тромбоцитах, эндотелиальных и опухолевых клетках (22). Эти рецепторы участвуют в формировании злока, чественного фенотипа клеток рака (адгезия, пролиферация, протеолиз). Тромбин также способен влиять на процессы ангиогенеза, стимулируя про, никновение эндотелиальных клеток через базальную мембрану и их мигра, цию с формированием новых сосудистых структур, необходимых для роста опухоли (23). Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что применение антикоагулянтов, и в частности НМГ, может оказывать многофакторное тор, мозящее действие на развитие опухоли. Это определяется возможностью ан, типролиферативного эффекта за счет ингибирования некоторых протоонко, генов (*c-fos*, *c-myc*) и связывания факторов роста (GGF) (24). Гепарины спо, собны оказывать антиангиогенный эффект за счет торможения формиро, вания ангиогенного матрикса (фибриновых структур) и предотвращения ак, тивации протеаз коагуляционного каскада (в первую очередь — тромбина), спо, собствующего повышению продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) (25). Кроме того, гепарины, взаимодействуя с молекулами ад, гезии, способны тормозить метастазирование опухолей (26).

Анализ результатов клинического применения НМГ свидетельствует об их положительном влиянии на продолжительность жизни пациентов с опу, холями и тромбозами. В нескольких ретроспективных исследованиях было по, казано преимущество НМГ над НФГ в выживаемости онкологических боль, ных. Одно из первых исследований *Prandoni et al.* (1992) показало, что приме, нение НМГ у пациентов с опухолями и тромбозом сопровождается значи, тельно меньшей трехмесячной летальностью в сравнении с НФГ (6,7 против 33,3%) (27). Результаты этого ограниченного по объему исследования попы, тались подтвердить авторы, включившие в наблюдение более 600 пациентов с различными опухолями. Летальность за 3 мес для группы НМГ составила 15% (46 из 306), а для НФГ — 22% (71 из 323). Вероятность смерти больных, получавших НМГ, была снижена больше чем на треть и составила 0,61 по от, ношению к получавшим НФГ (конфиденциальный интервал 0,4–0,93) (28, 29). При этом различия в выживаемости не сопровождалось различиями в частоте повторных, в т.ч. летальных, тромботических осложнений и кровоте, чений.

Интерес представляет дополнительный анализ исследования CLOT по вторичному профилактическому назначению НМГ (дальтепарин) или анти, витаминов К (варфарин) у больных с опухолевыми заболеваниями и тромбо, зами. В течение полугода наблюдения значительных различий в выживаемо, сти в группах не было выявлено: 41% — в группе дальтепарина и 39% — в груп, пе варфарина. Авторы продолжили наблюдение за больными еще в течение полугода (1 год суммарно) и отметили, что если смертность пациентов с мета,

стазами на момент анализа была сопоставима 69 и 72% (HR 1,1 CI 0,87–1,4; $p=0,46$), то смертность пациентов без метастазов в эти сроки была почти вдвое ниже в группе дальтепарина (30). Вероятность смерти в течение 1 года в этой группе составила 20% для больных, получавших НМГ, и 36% для получавших альтернативную схему лечения (HR 0,5 CI 0,27–0,95; $p=0,03$).

Для того, чтобы проверить гипотезу о положительном влиянии НМГ на выживаемость пациентов с опухолью, было проведено 2 контролируемых ис, следования. В первое было включено 385 больных с различными распростра, ненными опухолями, не имеющих клинических проявлений тромботической болезни, которые были рандомизированы по принципу применения дальте, парина в дозе 5000 МЕ 1 раз в сутки или плацебо на протяжении 1 года. Рас, четная выживаемость пациентов на 1, 2 и 3 года составила 46, 27 и 26% для группы НМГ и 41, 18 и 12% для группы плацебо ($p=0,19$). Дополнительно был проведен анализ выживаемости среди больных, проживших более полутора лет (55 в группе гепарина и 47 в группе плацебо). У этих больных общая вы, живаемость на 2 и 3 года была значимо выше в группе дальтепарина (78 про, тив 55% и 60 против 36%; $p=0,03$). Частота тромбозов (2,4 и 3,3%) и кровотече, ний (4,7 и 2,7%) в группах дальтепарина и плацебо значимо не различались (31).

С другой стороны, в одноцентровом исследовании клиники Mayo не уда, лось выявить положительное влияние гепаринов на выживаемость больных с распространенными опухолями. В группе из 138 пациентов, разделенных по принципу применения НМГ или плацебо, смертность в течение 1 года значи, мо не различалась. Медиана выживаемости в группе гепарина составила 7,3 против 10,5 мес в группе сравнения ($p=0,46$). Частота тромбозэмболий соста, вила 6% в группе гепарина против 7% в группе сравнения, а жизнеопасные кровотечения развивались парадоксально чаще в группе не получавших гепа, рин (7 против 3%). К недостаткам исследования следует отнести небольшой объем и методологические погрешности — оно начиналось как двойное сле, пное, но в связи с медленным набором было переведено в открытое (32).

Много исследований проводится в настоящее время по применению гепа, ринов у пациентов, получающих химиотерапию с целью улучшения противо, опухолевого эффекта. Подобные исследования проводятся при раке желудка, яичников, поджелудочной железы и легких. В открытое рандомизированное многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности бе, мипарина в добавление к стандартной химиотерапии/радиотерапии было включено 38 больных мелкоклеточным раком легких с ограниченной стадией заболевания (33). Химиотерапия проводилась по схеме цисплатин/карбопла, тин с этопозидом. Количество курсов составило 4–6 параллельно с лучевой терапией в дозе 45–50 Гр на грудную клетку и профилактическим облучением головы в случае достижения полной или частичной ремиссии. Пациенты были случайным образом разделены на группы, одна из которых ежедневно получала бемипарин в дозе 3500 МЕ 1 раз в сутки подкожно в течение 26 нед наблюдения. Основным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования заболевания. Вторичными критериями были общая выжи, ваемость, противоопухолевый эффект (по методу RECIST), профиль безо, пасности, ВТЭ и частота геморрагических осложнений. В группу ультраниз, комолекулярного гепарина было включено 20 больных, и без антикоагулянта получали химиолучевое лечение 18 больных. Дисбаланса в характеристиках пациентов и в прогностических факторах основной и контрольной группы от, мечено не было.

Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 58,6 нед для группы бемипарина против 38,8 для группы контроля (HR 2,576; Log-rank $p=0,018$). Частота ответа составила 65% для получавших бемипарин и 55% для контроля (NS), медиана общей выживаемости в группе гепарина составила 161,8 против 49,3 нед в контроле (HR 2,96; Log-rank $p=0,012$). Двухлетняя выживаемость была существенно выше ($p=0,0042$) у получавших бемипарин (68,6 против 29,4%). Напротив, осложнения 3–4-й степени тяжести (50 против 67%), кровотечения (10 против 27%, NS), тромбоцитопения (15 против 50%; $p=0,024$), ВТЭ (0 против 22%; $p=0,041$) встречались значительно реже в группе бемипарина (29). Ученые планируют проведение аналогичного исследования, существенно расширив его по объему.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что терапия низкомолекулярными гепаринами может улучшить выживаемость больных с опухолью, и важно определить значимость этих данных для клинической практики. В руководстве Американского общества торакальных хирургов 2008 года по лечению и профилактике тромбозов и тромбоэмболий не рекомендуется рутинное назначение НМГ или других антикоагулянтов у онкологических больных только с целью продления жизни (34). Панель экспертов не считает достаточными доказательства клинической действенности подобной рекомендации. Таким образом, для того, чтобы можно было бы четко высказаться в отношении подобного подхода, необходимы дополнительные клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Deitcher S.R. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies// *Semin. Thromb. Hemost.* - 2003. - Vol. 29. - P. 247–258.
2. Falanga A., Gordon S.G. Isolation and characterization of cancer procoagulant: a cysteine proteinase from malignant tissue// *Biochemistry.* - 1985. - Vol. 24, №20. - P. 5558–5567.
3. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer// *Thromb. Haemost.* - 1997. - Vol. 78. - P. 141–144.
4. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C. et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data// *Medicine (Baltimore).* - 1999. - Vol. 78. - P. 285–291.
5. Kakkar A.K., Levine M., Pinedo H.M. et al. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey// *Oncologist.* - 2003. - Vol. 8. - P. 381–388.
6. Kroger K., Weiland D., Ose C., Neumann N. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients// *Ann. Oncol.* - 2006. - Vol. 17. - P. 297–303.
7. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Lyman G.H. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study// *Cancer.* - 2005. - Vol. 104. - P. 2822–2829.
8. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thrombo-embolism in hospitalized neutropenic cancer patients// *J. Clin. Oncol.* - 2006. - Vol. 24, №3. - P. 484–490.
9. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients// *Blood.* - 2010. - Vol. 116, №24. - P. 5377–5382.
10. Stein P.D., Henry J.W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy// *Chest.* - 1995. - Vol. 108, №4. - P. 978–981.
11. Mazzone C., Chiodo Grandi F.C., Sandercock P. et al. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke// *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2004. - CD001922.
12. Jarrett B.P., Dougherty M.J., Calligaro K.D. Inferior vena cava filters in malignant disease// *J. Vasc. Surg.* - 2002. - Vol. 36. - P. 704–707.
13. Mismetti P., Laporte-Simitsidis S., Tardy B. et al. Prevention of venous thromboembolism in inpatient medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomized clinical trials// *Thromb. Haemost.* - 2000. - Vol. 83. - P. 14–19.

14. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G.G. et al. A randomized placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in 3706 acutely ill medical patients: the PREVENT medical thromboprophylaxis study// J. Thromb. Haemost.- 2003.- Vol. 1 (Suppl 1).- Abstract OC396.
15. Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S. et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial// BMJ.- 2006.- Vol. 332, №7537.- P. 325–329.
16. Kakkar V.V., Howe C.T., Flanc C., Clarke M.B. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis// Lancet.- 1969.- Vol. 2.- P. 230–232.
17. Huber O., Bounameux H., Borst F., Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk// Arch. Surg.- 1992.- Vol. 127.- P. 310–313.
18. Arnesen H., Dahl O.E., Aspelin T. et al. Sustained pro-thrombotic profile after hip replacement surgery: the influence of prolonged prophylaxis with dalteparin// J. Thromb. Haemost.- 2003.- Vol. 1, №5.- P. 971–975.
19. Rasmussen M.S. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis// Cancer Treat. Rev.- 2002.- Vol. 28.- P. 141–144.
20. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer// N. Engl. J. Med.- 2002.- Vol. 346.- P. 975–980.
21. Kakkar V.V., Balibrea J. L., Martinez-Gonzalez L.J. et al. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study // J. Thromb. Haemost.- 2010.- Vol. 8, №6.- P. 1223–1229.
22. Coughlin R. S. Thrombin signaling and protease-activated receptors// Nature.- 2000.- Vol. 407.- P. 258–264.
23. Maragoudakis M. E., Tsopanoglou N. E., Andriopoulou P. Mechanism of thrombin-induced angiogenesis// Biochem. Soc. Trans.- 2002.- Vol. 30.- P. 173–177.
24. Wang A., Templeton D. M. Inhibition of mitogenesis and c-fos induction in mesangial cells by heparin and heparan sulfates// Kidney Int.- 1996.- Vol. 49, №2.- P. 437–448.
25. Collen A., Koolwijk P., Kroon M. E., van Hinsbergh V.W.M. The influence of fibrin structure on the formation and maintenance of capillary-like tubules// Angiogenesis.- 1998.- Vol. 2, № 2.- P. 153–165.
26. Lee A.E., Rogers L.A., Jeffery R.E., Longcroft J.M. Comparison of metastatic cell lines derived from a murine mammary tumour, and reduction of metastasis by heparin// Clin. Exp. Metastasis.- 1988.- Vol. 6.- P. 463–471.
27. Prandoni P., Lensing A. W., Buller H. R. et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis// Lancet.- 1992.- Vol. 339, №8791.- P. 441–445.
28. Hettiarachchi R. J., Smorenburg S. M. Ginsberg J. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread// Thromb. Haemost.- 1999.- Vol. 82, №2.- P. 947–952.
29. Gould M.K., Dembitzer A.D., Doyle R.L. et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized controlled trials// Ann. Intern. Med.- 1999.- Vol. 130.- P. 800–809.
30. Lee A. Y.Y., Rickles F.R., Julian J.A. et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism// J. Clin. Oncol.- 2005.- Vol. 23, №10.- P. 2123–2129.
31. Kakkar A. K., Levine M. N., Kadziola Z. et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS)// J. Clin. Oncol.- 2004.- Vol. 22.- P. 1944–1948.
32. Sideras K., Shaefer P.L., Okuno S.H. et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial// Mayo Clinic Proc.- 2006.- Vol. 81, №6.- P. 758–767.
33. Massuti B., Lecumberri R., Lopez G. M. et al. ABEL trial: A phase II randomized trial adding bemiparin (B) to chemoradiotherapy (CT-RT) in limited-stage small cell lung cancer (SCLC) – Final results// J. Clin. Oncol.- 2012.- Vol. 30 (Suppl).- Abstr. 7095.
34. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines// Chest.- 2012.- Vol. 141 (Suppl 2).- e419S–e494S.

Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия ***(Взаимодействие антиметаболитов)***

проф. Г.Л. Вышковский

проф. Е.Г. Лобанова

Осознавая значимость проблемы лекарственного взаимодействия в клинической практике, издательство РЛС® уже выпустило четыре справочника по взаимодействию лекарств. Эти издания были призваны предоставить врачу полную информацию по механизмам и видам лекарственных взаимодействий, предпосылкам и следствиям их возникновения. В них были интегрированы сведения, позволяющие врачу не только выбрать наиболее безопасные и действенные комбинации лекарств, но и отказаться от сочетаний, использование которых может уменьшить эффективность лечения, отдалить выздоровление или вызвать нежелательные, иногда угрожающие жизни эффекты. Справочники по взаимодействию лекарств получили положительную оценку читателей (врачи, фармацевты, студенты).

Продолжая разработку проблемы взаимодействия, издательство РЛС® предлагает вашему вниманию новый оригинальный информационный продукт, созданный на основе базы данных РЛС®, – таблицы лекарственного взаимодействия. В таблицах в сжатой форме представлены результаты лекарственного взаимодействия, независимо от его вида и механизма. По табличным символам вы сможете быстро определить, какие комбинации противопоказаны, какие применять не рекомендуется, а какие возможны. В течение нескольких секунд можно узнать, усилится или ослабеет действие препарата, есть ли необходимость в снижении дозы или тщательном наблюдении. Кроме этого, таблица подскажет, какой интервал необходим между приемами лекарств. В тех случаях, когда взаимодействие считается вероятным, но результаты его пока не определены, в соответствующем окошке вы увидите знак вопроса.

Создавая таблицы лекарственного взаимодействия, мы предполагали, что они смогут обеспечить врачу оперативный доступ к информации по совместному применению лекарств и, как следствие, оптимальному подбору средств для полифармакотерапии в режиме реального времени.

Данные по лекарственному взаимодействию постоянно дополняются. С 2011 года в таблицы включены не только новые сведения по взаимодействию действующих веществ, но и имеющиеся сведения по взаимодействию действующих веществ и фармакологических групп.

Хочется надеяться, что таблицы лекарственного взаимодействия будут всегда в зоне вашего внимания – в виде закладки в книге или истории болезни, таблички на стене в ординаторской, кабинете заведующего отделением или главврача, в аптеке. Пусть они помогут вам и вашим пациентам.

Взаимодействие антиметаболитов

Действующие вещества, их комбинации, Фармгруппы	гемцитабин	гидроксикарбамид	децитабин	капецитабин	кларидрин	меркаптопурин	метотрексат	тегафур	тиогуанин	флурарабин	цитарабин
H ₁ -антигистаминные ЛС		←									
азатиоприн											⊗
аллопуринол					⊗	↑	↑			⇒	⇒
аминокислоты для парентерального питания							ФС			ФС	ФС
аминокислоты для парентерального питания + прочие препараты [минералы]							ФС			ФС	ФС
аминосалициловая кислота							↑				
амидарон							↑				
амоксциллин							↑				
амоксциллин + сульбактам							↑				
амфотерицин В	⊗					⊗	⊗		⊗		
Антибиотики					⊗						
аспарагиназа							↓				
ацетилсалициловая кислота							⊗				
ацетилсалициловая кислота + аскорбиновая кислота							↑↑				
Барбитураты		⇐									
бензатина бензилпенициллин							↑				
бусульфан	⊗					⊗	↕		⊗		
Вакцины вирусные живые		⇐								⇐	⇐
Вакцины инактивированные		→								⇒	→
валсартан + гидрохлортиазид							↑↑				
варфарин			⇐			⇐					
Гематотоксичные ЛС		↑↑									
гепарин											ФН
Гепатотоксичные ЛС							×				
гидразина сульфат							↕↕			↕↕	
гидрокортизон							!				
гидроксикарбамид							↕↕			↕↕	
гидрохлортиазид ^{com}							↑				
Глюкокортикоиды											⊗
дакарбазин						⊗				↕	
декстроза 5%					ФН						
дигоксин											→
диклофенак							↑				
дипиридамол										↓	
доксациклин							↑				
доксорубин	⊗					⊗	↑	+	↕↕	ФН	↕↕

Действующие вещества, их комбинации, Фармгруппы	гемцитабин	гидроксикарбамид	децитабин	капецитабин	кларидин	меркаптопурин	метотрекат	тегафур	тиогуанин	флударабин	цитарабин
ибупрофен							↑				
ибупрофен + кодеин							↑				
индометацин							↑				
Инсулины											ФН
кетопрофен							↑				
кеторолак							↑				
колхицин		→								⇒	⇒
лефлуномид							×				
магния оротат							+				
мелоксикам							↑				
меркаптопурин											⊗
месалазин							↑				
метилпреднизолон											ФН
метотрекат		⇒								↕	ФН
метронидазол								↑↑			
Миелотоксичные ЛС		↕			↕					↑↑	↑↑
митомицин								+			
мометазон + салициловая кислота							?				
напроксен							↑				
неомицин							↑				
Нефротоксичные ЛС							×				
оксалиплатин										ФН	
оксациллин							↑↑				ФН
Опиоиды и их аналоги		⇐									
офлоксацин							←				
Пенициллины											ФН
пироксикам							↑↑				
пробенецид							↑				
Противоопухолевые ЛС											⊗
пэгаспаргаза	↕					⊗	↕		↕↕		
Седативные ЛС		⇐									
Снотворные ЛС		⇐									
сульфинпразон		→								⇒	↗
такролимус											⊗
тамоксифен			⊗				⊗				
тегафур							+				
тетрациклин							↑				

Действующие вещества, их комбинации, Фармгруппы	гемцитабин	гидроксикарбамид	децитабин	капецитабин	кларидрин	меркаптопурин	метотрексат	тегафур	тиогуанин	флударабин	цитарабин
тоцилизумаб							○				
триметоприм							↑↑				
Урикозурические ЛС		→									→
фенитоин				←			↑	←			
филграстим										↑	
фолиевая кислота							↓↓				3ч
фторурацил		→									↕ ФН
хлорамбуцил											☒
хлорамфеникол							↑↑				
циклоспорин											☒
циклофосфамид					☒	☒	↕↕	+		↕↕	☒
циметидин								↑↑			
цитарабин						☒	↕↕ ФН			↕↕ ФН	
этамбутол							↕ ↓				
этанол		↕ ☒					☒				

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

+	сочетание благоприятно
+	сочетание возможно
○	эффекты не изменяются
↑ ←	возможно усиление/удлинение эффекта
↑↑ ↗	усиление/удлинение эффекта
↓ →	возможно ослабление/укорочение эффекта
↓↓ ↘	ослабление/укорочение эффекта
↗ ↘	возможно усиление/удлинение или ослабление/укорочение эффекта
↕	возможно взаимное усиление/удлинение эффекта
↕↕	взаимное усиление/удлинение эффекта
↔	возможно взаимное ослабление/укорочение эффекта
N ч	наименьший интервал между применением препаратов
?	взаимодействие возможно
☒	усиление побочных эффектов/повышение токсичности
☒	возможен летальный исход
×	сочетание не рекомендуется
!	необходима осторожность
ФС	фармацевтическая совместимость
ФН	фармацевтическая несовместимость
	данные отсутствуют

Направление стрелки указывает на действующее вещество, эффекты которого изменяются (к нему — усиливаются, от него — ослабляются). Красный цвет стрелки означает, что изменения обуславливают необходимость различных видов контроля, или коррекции режимов дозирования, или сопровождаются риском повышения токсичности и появления побочных эффектов, возвратом симптомов заболевания.

Доброкачественные и/или злокачественные новообразования (НЛР)

проф. Г.Л. Вышковский
проф. Е.Г. Лобанова

В течение ряда лет в справочниках РЛС® серии **Доктор** публикуется приложение, посвященное неблагоприятным лекарственным реакциям (НЛР). Актуальность этих данных обусловлена по-прежнему высокой частотой проявления НЛР и нередко их значительной тяжестью, вплоть до развития летального исхода. Кроме того, проявления НЛР обязательно учитываются врачом при проведении дифференциальной диагностики. Поэтому сведения о НЛР — очень разнообразных и зачастую очень похожих на симптомы многих заболеваний — имеют большое значение. Для диагностики НЛР первостепенное значение имеет т. н. лекарственный анамнез. При сборе сведений о лекарственной терапии врач уточняет не только препараты, назначенные врачом или безрецептурные, но их дозы и лекарственные формы, а также приверженность пациента предписаниям по режиму применения.

Информация о профиле безопасности любого ЛС, в т. ч. спектре его НЛР, актуальна для всех участников оборота лекарств (производители, фармацевты, врачи, пациенты). Знание НЛР позволяет не только оптимизировать лекарственную терапию, но и спрогнозировать риск дальнейшего применения ЛС. НЛР могут служить основанием для изменения режима назначения лекарства и даже его отмены либо являться показанием для профилактической/лечебной коррекции.

Сведения о НЛР даже известных препаратов, давно используемых в практике врачей, могут дополняться в ходе постмаркетинговых исследований, и врач должен быть в курсе этих обновлений.

При создании приложения о НЛР редколлегия РЛС® реализует принцип профильности каждого из изданий справочников **Доктор**. Это означает, что для справочника **Доктор. Гастроэнтерология и гепатология** выбраны побочные реакции ЛС на ЖКТ, **Доктор. Кардиология** — на сердечно-сосудистую систему, **Доктор. Урология, нефрология, мужское здоровье** — на мочеполовую систему и т. д. Особым образом создаются приложения данной серии для **Доктор. Педиатрия** (указаны сведения об особенностях применения препаратов у детей разного возраста из всех полей описаний ЛС) и **Доктор. Акушерство и гинекология** (приводятся данные о возможности применения ЛС в период беременности), представляющие несомненный интерес для врачей различных специальностей.

Для справочника **Доктор. Онкология 2014 г.** (18-й выпуск) редколлекцией РЛС® создана подборка ЛС, спектр побочного действия которых включает развитие различных доброкачественных и/или злокачественных новообразований.

Уверены, что представленные в приложении сведения помогут врачам при постановке диагноза, молодым специалистам — в процессе формирования клинико-фармакологического мышления и, в конечном итоге, будут способствовать повышению эффективности и безопасности лечения пациентов.

Торговое название (фирма)	Доброкачественные и/или злокачественные новообразования
Азилект (Teva)	<i>Монотерапия (в скобках указана частота нежелательных реакций (% пациентов) раз. агилин/плацебо):</i> часто — рак кожи (1,3/0,7%). <i>При применении в качестве вспомогательной терапии (в скобках указана частота нежелательных реакций (% пациентов) раз/агилин/плацебо):</i> нечасто — меланома кожи (0,5/0,3%).
Андрокур® Андрокур® Депо (Bayer Pharmaceuticals AG)	<i>Андрокур®, 10 мг:</i> наиболее серьезным побочным действием препарата Андрокур® является развитие доброкачественных и злокачественных опухолей печени, которые могут приводить к угрожающим жизни внутрибрюшным кровотечениям. <i>Андрокур®, 50, 100 мг, Андрокур® Депо:</i> наиболее серьезные побочные действия: развитие доброкачественных и злокачественных опухолей печени, которые могут привести к внутрибрюшному кровотечению и развитию тромбозов и тромбоэмболий. <i>Для Андрокур® Депо дополнительно:</i> частота неизвестна — развитие менингиомы. Сообщалось о развитии доброкачественных церебральных менингиом в связи с длительным (в течение нескольких лет) приемом Андрокура® в дозе 25 мг и более.
Анжелик® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Серьезные нежелательные реакции включают в т.ч. рак молочной железы. <i>В клинических исследованиях с применением препарата Анжелик®:</i> нечасто — рак молочной железы. <i>Нежелательные реакции, которые возникают в единичных случаях или симптомы которых развиваются через очень длительное время после начала терапии и которые считаются связанными с применением препаратов из группы комбинированных средств для непрерывной заместительной гормональной терапии (ЗГТ):</i> опухоли печени (доброкачественные и злокачественные); гормональные злокачественные опухоли или гормональные предраковые заболевания (если известно, что у пациентки имеются подобные состояния, это служит противопоказанием к применению препарата Анжелик®); рак эндометрия; пролактинома; возникновение или ухудшение состояний, для которых взаимосвязь с применением ЗГТ точно не доказана — доброкачественные заболевания молочных желез.
Арава® (Представительство Акционерного общества «Саанофи-авентис групп»)	Риск возникновения злокачественных, особенно лимфопролиферативных заболеваний, увеличивается при использовании некоторых иммунодепрессивных препаратов.
Белара® (Gedeon Richter)	<i>При применении КПК, включая содержащие 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг хлор. мадинона ацетата:</i> в редких случаях — повышение риска развития доброкачественных новообразований печени (и еще реже — злокачественных новообразований печени), которые в единичных случаях могут приводить к угрожающим жизни внутрибрюшным кровотечениям; нечасто — фиброаденома молочной железы.
Верошипирон (Gedeon Richter)	Карцинома молочной железы (наличие связи с приемом препарата не установлено).
Виктоза® (Novo Nordisk)	Наиболее частыми побочными эффектами со стороны щитовидной железы были в т.ч. новообразования щитовидной железы.
Джес® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные). Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, несколько повышена. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания.

Торговое название (фирма)	Доброкачественные и/или злокачественные новообразования
Джес® Плюс (Bayer Pharmaceuticals AG)	Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные). Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, принимающих КОК, не- сколько повышена. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания.
Димиа® (Gedeon Richter)	Редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) — рак молочной железы. <i>У женщин, использующих КОК:</i> опухоли печени; возникновение или обострение со- стояний, для которых связь с приемом КОК не доказана — миома матки.
Жанин® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Редко ($< 1/1000$) — миома матки, липома молочной железы. <i>У женщин, получающих КОК:</i> опухоли печени (доброкачественные или злокачествен- ные); возникновение или усугубление состояний, для которых взаимосвязь с использо- ванием КОК однозначно не доказана — рак шейки матки. <i>У женщин, использующих КОК,</i> наблюдается совсем небольшое увеличение частоты вы- явления рака молочной железы. Так как рак молочной железы редко возникает у жен- щин до 40 лет, с учетом общего риска развития рака молочной железы, дополнительное число случаев заболевания очень мало. Взаимосвязь с применением КОК неизвестна.
Зозли® (МСД Фар- масьютикалс ООО)	<i>При приеме КОК, содержащих этинилэстрадиол:</i> гормонозависимые опухоли (напри- мер опухоли печени, рак молочной железы). Частота выявления рака молочной же- лезы незначительно выше у женщин, принимающих КОК. Рак груди редко встречает- ся у женщин до 40 лет, и количество дополнительных случаев при приеме КОК мало по сравнению с общим риском развития рака молочной железы. Связь с приемом КОК не установлена.
Имплан НКТ® (МСД Фармасьюти- калс ООО)	<i>У женщин, применяющих контрацептивные гормональные средства:</i> гормонозависи- мые опухоли (опухоли печени, рак молочной железы).
Клайра (Bayer Pharmaceuticals AG)	Нечасто — лейомиома матки; редко — доброкачественное новообразование в молоч- ной железе.
Линдинет 20 Линдинет 30 (Gedeon Richter)	Аденома печени.
Методжект (Medac)	Очень редко сообщалось об отдельных случаях возникновения лимфом. В после- дующем исследовании не было установлено, что терапия метотрексатом увеличивает частоту случаев лимфом.
Мирена® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Сообщалось о случаях рака молочной железы (частота неизвестна).
Наком® (Сандоз ЗАО)	Злокачественная меланома.
Омнитроп® (Сандоз ЗАО)	Очень редко — лейкоз. У детей в очень редких случаях отмечались случаи лейкоза с недостаточностью гормона роста при лечении соматропином, однако было обнару- жено, что эта частота схожа с таковой у детей с нормальной концентрацией ГР.
Силует® (Gedeon Richter)	Редко — лейомиома, липома молочной железы; очень редко — рак эндометрия. <i>У женщин, применяющих препарат Силует®:</i> опухоли печени. Частота возникновения рака молочной железы у женщин, принимающих КОК, повы- шается очень незначительно. Поскольку рак молочной железы редко возникает у женщин моложе 40 лет, это превышение очень мало по отношению к общему риску развития рака молочной железы. Эпидемиологические исследования показали нали- чие возможной причинной связи между длительным приемом КОК, началом в моло- дом возрасте, и развитием рака молочной железы в среднем возрасте. Однако при- менение КОК является лишь одним из многих факторов риска.

Торговое название (фирма)	Доброкачественные и/или злокачественные новообразования
Тизерцин® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	У некоторых пациентов, длительно получающих фенотиазины, описано развитие аденомы гипофиза, однако для установления ее причинной связи с этими препаратами необходимы дополнительные исследования.
Тимоглобулин® (Представительство Акционерного об- щества «Сано+ фи-авентис груп»)	Часто — злокачественные опухоли. В редких случаях отмечалось развитие злокачественных опухолей, включая, но не ограничиваясь, посттрансплантационной лимфо-пролиферативной болезнью, а также другими лимфомами и сблидными опухолями.
Ярина® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные). Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, несколько повышена. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания.
Ярина® Плюс (Bayer Pharmaceuticals AG)	У женщин, применяющих КОК: опухоли печени (доброкачественные и злокачественные); развитие или ухудшение состояний, для которых связь с использованием КОК не является неоспоримой — рак шейки матки. Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, использующих пероральные контрацептивы, повышена весьма незначительно. Рак молочной железы редко наблюдается у женщин до 40 лет, и превышение его частоты незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинная связь возникновения рака молочной железы с использованием КОК не установлена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А.В., Лепахин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. - М.: Когито-Центр, 2004. - 200 с.
2. Базисная и клиническая фармакология: в 2 т. / Под ред. Б.Г. Катцунга; пер. с англ. под ред. Э.Э. Зваргау. - 2-е изд., М.-СПб.: Бином-Невский диалект., Т. 1, 2007., 648 с.; Т. 2., 2008., 784 с.
3. Большая медицинская энциклопедия. - М.: АСТ: Астрель, 2007. - 736 с.
4. Большой медицинский энциклопедический словарь /Под ред. В.И. Бородулина, Изд. 4-е, испр. и доп., М.: РИПОЛ классик, 2007., 960 с., (Библиотека энциклопедических слова, рей).
5. Большой словарь медицинских терминов /Сост. Федотов В.Д., М.: Центрполиграф, 2007., 960 с.
6. Большой справочник лекарственных средств /Под ред. Л.Е. Зиганшиной, В.К. Лепахина, В.И. Петрова, Р.У. Хабриева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 3344 с.
7. Большой толковый медицинский словарь (Oxford): в 2 т./ Под ред. проф. Г.Л. Билича; пер. с англ. - М.: Вече, АСТ, 1999. - Т. 1. - 592 с.; Т. 2. - 608 с.
8. Виноградов В.М., Каткова Е.Б., Мухин Е.А. Фармакология с рецептурой/ Под ред. В.М. Ви, нородова.- 4-е изд., испр.- СПб.: СпецЛит, 2006.- 864 с.
9. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии/ Л.В. Деримедведь, И.М. Пер, цев, Е.В. Шуванова и др.; под ред. И.М. Перцева.- Харьков: Мегapolis, 2002.- 784 с.
10. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону: в 2 т./ Под ред. Э.Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др.; пер. с англ. - М.: Практика, 2002.- Т. 1. - 1416 с.; Т. 2. - 1760 с.
11. Гарин А.М., Базин И.С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы.- М.: Инфо-медиа Паблшерз, 2003.- 264 с.
12. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Руководство по микронутриентологии. Роль и значение биологиче-ски активных добавок к пище. - М.: Триада-Х, 2006. - 264 с.
13. Государственная фармакопея Российской Федерации.- 12-е изд.- М.: Научный центр экс-пертизы средств медицинского применения, 2008. - Ч. 1. - 704 с.
14. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье: в 2 вып. - 11-е изд. - М.: Медицина.- Вып. 1. - 1987. - 328 с.; Вып. 2. - 1989. - 400 с.
15. Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положе, ния. ОСТ ГИС/ЛС №91500.05.0002. - 2001.
16. Государственный реестр лекарственных средств.- Интернет-версия Госреестра лекарствен, ных средств, 2013 г.- www.grls.rosminzdrav.ru.
17. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т.- М.: Меди, цинский совет, 2009. - Т. 1, ч. 1 - 648 с.; ч. 2 - 624 с.; Т. 2, ч. 1 - 568 с.; ч. 2 - 560 с.
18. Доказательная медицина: Ежегодный справочник/ Пер. с англ.- М.: Медиа Сфера, 2002.- 1440 с.
19. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. - СПб.: Питер, 2001.- 448 с. (Серия «Краткий справочник»).
20. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. USP DI, рус. изд.: в 6 вып., М.: РЦ Фармединфо., Вып. 5: Лекарственные средства, применяемые в онко, логии.- 1999. - 284 с.
21. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Ра, циональная фармакотерапия»/ Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич.- М.: Литтерра, 2005.- 288 с.
22. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману/ Под общей редакцией А.Г. Гилмана, пер. с англ. - М.: Практика, 2006.- 1648 с.
23. Клинические рекомендации для практикующих врачей / Пер. с англ.; под ред. И.Н.Денисо, ва, В.И. Кулакова, Р.М. Хаитова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.- 1248 с.
24. Краткая медицинская энциклопедия: в 2 т./ Гл. ред. В.И. Покровский., 3-е изд.- М.: Мед. эн, циклопедия, Крон-Пресс, 1994. - Т. 1. - 608 с.; Т. 2. - 544 с.
25. Лекарственные средства. Вып. 3/ Под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина; Отв. ред. Л.Е. Зи, ганшина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 800 с.
26. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 16-е изд., М.: Новая Волна, 2010. - 1216 с.

27. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), 10-й пересмотр: в 3 т. - Женева, М.: ВОЗ-Медицина, 1995. - Т. 1, ч. 1, 698 с.; ч. 2 - 634 с.; Т. 2 - 182 с.; Т. 3 - 924 с.
28. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. - СПб.: Фолиант, 2000. - 524 с.
29. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии: Руководство для врачей. - СПб.: Фолиант, 2001. - 736 с.
30. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей/ Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. - М.: Бионика, 2002. - 356 с.
31. Патудин А.В., Мищенко В.С., Ильенко Л.И. Гомеопатические лекарственные средства, разрешенные в Российской Федерации для применения в здравоохранении и ветеринарии. - 5-е изд., испр. и доп. - М.: ВАЛАНГ, 2008. - 316 с.
32. Письмо Минздрава РФ № 25-4/10/2-1971 от 21 марта 2013 г. «Об изменении требований к обороту некоторых сильнодействующих веществ».
33. Письмо Роспотребнадзора от 08.02.2013 № 01/1359-13-27 «О надзоре за биологически активными добавками к пище».
34. Полный медицинский справочник/Пер. с англ. Е. Махияновой и И. Древалъ, М.: АСТ, Астрель, 2006. - 1104 с.
35. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 7 февраля 2013 г. №2 «О надзоре за биологическими активными добавками к пище».
36. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 2 мая 2012 г. №28 «О запрете производства и оборота БАД к пище, содержащих в составе растения, обладающие психотропным действием».
37. Постановление Правительства РФ от 22 февраля 2012 г. №144 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров».
38. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2013 г. № 342 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросам обращения лекарственных средств для медицинского применения».
39. Постановление Правительства РФ от 10 июля 2013 г. №580 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств, прекурсоров наркотических средств и психотропных веществ».
40. Постановление Правительства РФ от 13 июня 2013 г. №496 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств».
41. Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (с изменениями от 6 февраля, 17 ноября 2004 г., 8 июля 2006 г., 4 июля 2007 г., 22 июня, 21, 31 декабря 2009 г., 21 апреля, 3, 30 июня, 29 июля, 30 октября, 27 ноября, 8 декабря 2010 г., 25 февраля, 11 марта, 7 июля, 6 октября 2011 г.).
42. Постановление Правительства РФ от 1 октября 2012 г. №1003 «О внесении изменений в некоторые постановления Правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств и психотропных веществ».
43. Постановление Правительства РФ от 19 ноября 2012 г. №1178 «О внесении изменений в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».
44. Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2007 г. №964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ».
45. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии/ Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. - Смоленск: МАКМАХ, 2007. - 464 с.
46. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 7 июня 2013 года №877 «Об утверждении Административного регламента Министерства промышленности и торговли Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по лицензированию производства лекарственных средств по медицинскому применению».
47. Приказ Минздрава России от 13 августа 2012 г. № 82н «Об утверждении формы регистрации, оформляемой при регистрации лекарственного препарата для медицинского применения».

48. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 мая 2012 г. №562н «Об утверждении Порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества».
49. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 г. № 665 «Об утверждении Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи».
50. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10 ноября 2011 г. № 1340н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 г. № 665 «Об утверждении Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи».
51. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 26 февраля 2006 г. № 36 «О государственной регистрации биологически активных добавок к пище».
52. Приказ Роспотребнадзора от 22 июля 2013 года №478 «О прекращении действия свидетельств о государственной регистрации».
53. Приказ Роспотребнадзора от 29 августа 2012 г. №874 «Об аннулировании свидетельств о государственной регистрации».
54. Противоопухолевая химиотерапия: Справочник/ Под ред. Н.И. Переводчиковой, М.: Медицина, 1993. - 224 с.
55. Распоряжение Правительства РФ №2199-р от 7 декабря 2011 г. «Об утверждении Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 г.».
56. Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта: Рук. для практикующих врачей/ Л.И. Дворецкий, П.Р. Абакарова, Н.С. Алексеева, Е.К. Баранская и др.; Ред.-составитель Л.И. Дворецкий.- М.: Литтерра, 2007.- 976 с. (Рациональная фармакотерапия: Сер. Рук. для практикующих врачей; Т. 18).
57. Реестр продукции, прошедшей государственную регистрацию, Интернет-версия реестра санитарно-эпидемиологических заключений Роспотребнадзора, 2013 г.- www.rospotrebnadzorg.ru.
58. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология / Пер. с англ.- М.: Мир, 2000. - 592 с.
59. Российская энциклопедия биологически активных добавок к пище: Учебное пособие/ Под общ. ред. В.И. Петрова, А.А. Спасова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 1056 с.
60. Руководство по лабораторным методам диагностики.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 800 с.
61. Руководство по медицине. Диагностика и терапия: в 2 т. / Пер. с англ.; под ред. Р.Беркоу, Э.Флетчера.- М.: Мир, 1997. - Т. 1. - xxxiv + 1044 с.; Т. 2. - xiv + 872 с.
62. Руководство по рациональному использованию лекарственных средств/ Под ред. А.Г. Чуча, лина, Ю.Б. Белоусова, Р.У. Хабриева, Л.Е. Зиганшиной.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 768 с.
63. Справочник лекарственных средств с типовыми фармстатями для отработки навыков и умений выбирать лекарственные средства для больных с различными заболеваниями/ Под ред. Р.У. Хабриева.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 512 с.
64. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета, М.: Ньюдиамед, 2009, - 480 с.
65. Справочник-путеводитель практикующего врача. 2000 болезней от А до Я /Под ред. И.Н. Денисова, Э.Г. Улумбекова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 1328 с.
66. Терапевтический справочник Вашингтонского университета.- 2-е изд., М.: Практика, 2000. - 880 с.
67. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)/ Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова.- Вып. XIV.- М.: Эхо, 2013.- 996 с.
68. Федеральный закон №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств».
69. Федеральный закон №262-ФЗ от 25 декабря 2012 г. «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"».

70. Федеральный закон №200-ФЗ от 23 июля 2013 г. «О внесении изменений в Федеральный закон "О рекламе" и статью 14.3 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях».
71. Федеральный реестр биологически активных добавок к пище.- 3-е изд., перераб. и доп.- М.: Когелет, 2002. - 432 с.
72. Шапкова Г.В., Лепахин В.К., Бешлиева Е.Д. Справочник синонимов лекарственных средств - 13-е изд., перераб. и доп.- М.: ФАРМЕДИНФО, 2011.- 592 с.
73. Энциклопедический словарь медицинских терминов: в 3 т./ Гл. ред. Б.В. Петровский.- М.: Советская энциклопедия, 1982. - Т. 1. - 464 с.; Т. 2. - 448 с.; Т. 3. - 512 с.
74. Энциклопедический словарь медицинских терминов/ Гл. ред. В.И. Покровский.- 2-е изд.- М.: Медицина, 2001.- 960 с.
75. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации/ Г.Я. Шварц.- М.: Литтерра, 2008.- 576 с.
76. Энциклопедия взаимодействий лекарственных препаратов /Под ред. Е.Г.Лобановой, Г.Л. Вышковского. - М.: Либрофарм, 2012. - 1032 с.
77. Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практикующих врачей/ М.И. Да, выдов, Г.Л. Вышковский и др.; под общей ред. М.И. Давыдова, Г.Л. Вышковского.- М.: РЛС-2005, 2004.- 1536 с. (Серия Регистр лекарственных средств России РЛС).
78. Южаков С.Д. Лекарственные средства. Полный словарь-справочник, М.: Эксмо, 2010.- 672 с.
79. ATC Index with DDDs /WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2005.- 128 p.
80. Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice/ B.A. Chabner, D.L. Longo.- 3rd ed.- Philadelphia; Baltimore; New York; London; Buenos Aires; Hong Kong; Sydney; Tokyo: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.- 1140 p.
81. Cancer Medicine.- 5th ed.- Canada: Harcourt Publishers Ltd., 2000. - 2900 p.
82. Cancer: Principles and Practice of Oncology/ Ed. by V. T. DeVita Jr., S. Hellman, S.A. Rosenberg.- 6th ed.- Philadelphia; Baltimore; New York; London; Buenos Aires; Hong Kong; Sydney; Tokyo: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.- 3236 p.
83. Cotran R.S., Kumar V., Collins T.R. Pathologic Basis of Disease.- 6th ed.- Philadelphia; London; Toronto; Montreal; Sydney; Tokyo: W.B. Saunders Company, 1999.- 1424 p.
84. Coustan D.R., Mochizuki. Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy.- 3rd ed.- Philadelphia; New York: Lippincott-Raven publishers, 1998.- 510 p.
85. Encyclopedia of Cancer : 2 v. - Gale Group, 2002. - V. 1. - 586 p. - V. 2. - 670 p.
86. Lillmann H., Mohr K., Liegler A., Bieger D. Color atlas of Pharmacology.- 2nd ed.- Stuttgart; New York: Thieme, 2000.- 386 p.
87. International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances.- Geneva: World Health Organization, 1996.- №9. - 890 p.
88. PDR Medical Dictionary.- 2nd ed.- Medical Economics Company, 2000.- 2098 p.
89. PDR Generics.- 3rd ed.- Medical Economics Data, 1997. - 3214 p.
90. PDR for Herbal Medicines.- 2nd ed.- Thomson PDR, 2000.- 862 p.
91. Physicians Desk Reference.- 66th ed.- 2012.- 3152 p.
92. Physicians Desk Reference. Companion Guide.- Medical Economics Company, 2002.- 1736 p.
93. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. Pharmacology.- 4th ed.- Edinburgh; London; New York; Philadelphia; Sydney; Toronto: Churchill Livingstone, 1999.- 830 p.
94. Red Book 2002 Drug Topics.- Thomson Medical Economics, 2002.- 840 p.
95. Rote Liste 2012. - Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main.- 2012. - 2224 p.
96. Side Effects of Drugs Annual/ Ed. by J.K. Aronson. - Elsevier.- 2012. - 1104 p.
97. Stockley's Drug Interactions/ Ed. by Karen Baxter.- 9th ed.- London , Chicago, Pharmaceutical Press, 2010.- 1798 p.
98. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.- 13th ed.- Merck and Co., Inc., USA, 2001. - 2590 p.
99. The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение/ гл. ред. Марк Х. Бирс; пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. - 2-е изд. - М.: Литтерра, 2011. - 3744 с.
100. USP Dispensing Information. V. 1.- 23rd ed.- Micromedex, Inc., USA, 2003.- 3052 p.

Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор
Справочное издание для врачей
Выпуск 18
Доктор. Онкология и гематология

Подписано в печать 03.03.2014.

Выход в свет 04.04.2014

Формат 70х100/32. 14,5 печ.л.

Тираж 5 000 экз. Заказ №

Свободная цена.

Адрес издателя: 127083, Москва, ул. В. Масловка, д. 28, корп. 2, пом. 2, к. 12,

Адрес редакции: 123007, Москва, 5-я Магистральная ул., д. 12, а/я 28,

тел. (495) 258-97-03

факс (495) 258-97-07

e-mail: sale@rlsnet.ru

Отпечатано: ООО «ДжейДезигн»

428019, г. Чебоксары, пр. Мира, д. 10;

тел.: (8352) 56-44-84; факс: 28-90-71