БЕМИПАРИН

ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики венозной тромбоэмболии*

- **Оптимальный фармакологический профиль****
- **Выраженный антитромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений****
- **Удобство применения в клинической практике***

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

* **Краткая инструкция по применению препарата Цибор®: Показания к применению:** 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. Разрешен к применению с 18 лет. **Способ применения и дозы: 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 нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная пептическая язва, 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. **Побочное действие:** Частота побочных эффектов при назначении бемипарина-натрия соответствует таковой, сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или эхимоз в месте инъекции. Более подробная информация содержится в инструкции по применению. **Условия хранения.** При температуре не выше 30°С. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 25.06.2011). Приложение к журналу «Травматология и ортопедия России» №1, 2012. Подробная информация содержится в инструкциях по применению от 07.06.2012

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.mod.утвержден в печать 21.11.2013

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

онкология и гематология

ОНКОЛОГИЯ И ГЕМАТОЛОГИЯ

РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®

РЛС® ДОКТОР

РЛС®

www.rlsnet.ru

ДОКТОР

2015 19

Дексалгин® декскетопрофен

Скорая помощь при острой боли[1]

Быстрое начало действия[1] › Выраженный обезболивающий эффект[2] › Хороший профиль безопасности[3] ›

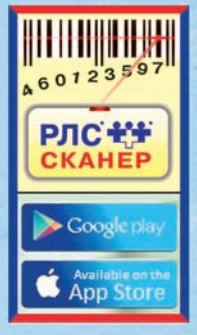
1. Инстр. по мед. прим. препарата Дексалгин®
2. Peat S, 10th World Congress on Pain 2002, San Diego: 945–P215
3. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517–528.

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

Показания к применению: купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при 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:** гиперчувствительность к компонентам препарата, обострение ЯБЖДПК, ЖКТ-кровотечения в анамнезе, активные кровотечения, нарушения коагуляции, тяжелые нарушения функции печени, умеренные/тяжелые нарушения функции почек, бронхиальная астма, тяжелая сердечная недостаточность, дети до 18 лет, беременность, лактация и др. **Способ применения.** Дексалгин®: 50 мг в/в (в/м) каждые 8-12 ч, курс лечения - 2 дня. Дексалгин® 25: 12,5/25 мг внутрь каждые 4-6/8 ч в течение 3-5 дней. **Побочные эффекты.** Дексалгин®: боль в месте инъекции, тошнота, рвота и др. Дексалгин® 25: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диспепсия и др.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00,
факс: (495) 785-01-01; http://www.berlin-chemie.ru Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению (Дексалгин® от 30.11.11, Дексалгин® 25 от 22.10.12) Dex.mod. утв. в печать 31.01.2013

2015 19



поиск
описания препарата
по штрихкоду
лекарственной упаковки

rlsnet.ru

в любое время суток **в любой точке** планеты

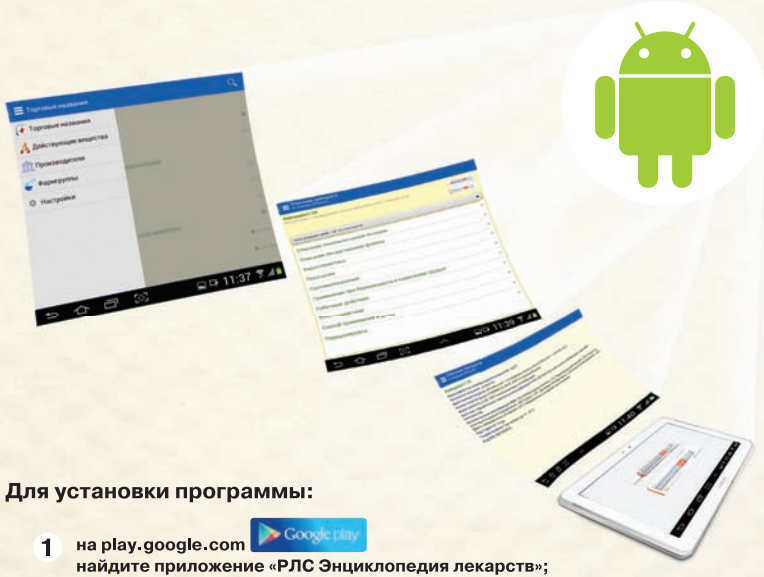
сканируйте штрихкод —
программа автоматически откроет описание на сайте www.rlsnet.ru

Доступно для скачивания — **Google Market** и **Apple Store**

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014615216
СКАНЕР ЛЕКАРСТВ (Android) v 1.0
Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014615363
СКАНЕР ЛЕКАРСТВ (iOS) v 1.0

База данных РЛС®

теперь доступна профессионалам и на мобильных устройствах с ОС **Android**



Для установки программы:

1. **на play.google.com** Google play **найдите приложение «РЛС Энциклопедия лекарств»;**
2. **установите приложение;**
3. **свяжитесь с менеджерами отдела продаж для оплаты и получения ключа*;**
4. **введите полученный ключ, следуя инструкции, и установите полную версию справочника на ваше мобильное устройство.**

Минимальные требования для установки

ОС Android версии не ниже 2.3
и не менее 493 Мб свободного места на устройстве.

***Заказать полную версию и получить консультацию**
Тел.: +7 (495) 258-97-03/08; e-mail: cd@rlsnet.ru

Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2009620557
Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014617837
Энциклопедия лекарственных средств (Android v.1.0)

РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®

РЛС®

ДОКТОР

ОНКОЛОГИЯ И ГЕМАТОЛОГИЯ

2015
19

Ежегодный сборник

Москва
ВЕДАНТА
2015

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.);
Л.К. Пебалг, 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., вице-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 лечебного 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 нейрохирургии 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 апитерапии ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, главный специалист гастроэнтеролог департамента здравоохранения Москвы; **А.И. Мартынов**, акад. РАМН, проф., зам. генерального директора 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. Пальцев**, акад. РАН и РАМН; **В.И. Покровский**, акад. РАМН, д.м.н., проф., директор ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; **С.Б. Середенин**, 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. Хаитов**, акад. РАН и РАМН, проф., директор ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА; **Н.Л. Шимановский**, чл.-корр. РАМН, проф., зав. кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии медико-биологического 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 —** 19-й вып./Под ред. Г.Л. Вышковского.— М.: ВЕДАНТА, 2015.— 400 с.

ISSN 1680-3124

УДК 615.2/.3(035)
ББК 52.81я2

Ежегодное справочное издание для врачей, содержащее информацию о зарегистрированных в России лекарственных препаратах. Форма периодического распространения — сборник.

Учредитель ООО «РЛС-ПАТЕНТ».
Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-17589 от 09.03.2004 г. зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Цена свободная.

4 650059 080919

© ВЕДАНТА, издатель, 2015.
© РЛС-ПАТЕНТ, 2015. Все права сохраняются. Никакая часть этого издания не может быть переведена на другой язык, воспроизведена, сохранена в информационно-поисковой системе или передана в любой форме и любыми средствами (электронными, механическими, фотокопировальными и другими) без предварительного 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 18

Указатель синонимов 29

Глава 1. Нозологический указатель лекарственных средств по МКБ-10 38

Глава 2. Описания лекарственных средств 44

Глава 3. Научно-информационные материалы 384

Новые возможности обезболивания послеоперационного периода 384

Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия (Взаимодействие противоопухолевых ЛС — моноклональных антител) 391

Боль в костях (НЛР) 394

Литература 396

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 19 лет было издано и распространено свыше 1 млн экземпляров справочников **РЛС® Доктор**.

Справочник **Доктор. Онкология и гематология** 2015 относится к поколению справочников **РЛС®**, существенно отличающихся от традиционных выпусков. Удобный карманный формат, полноцветная печать и, самое главное, новые возможности для произведения рациональной альтернативной замены, на наш взгляд, позволят максимально полно удовлетворить потребности в информации целевой аудитории — врачей-онкологов, онкогематологов и специалистов, связанных с лекарственным 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** 2015 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 произведения 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** 2015 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 несоответствия общим принципам **РЛС®**.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

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
АТФаза — аденозинтрифосфатаза
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БАД — биологически активная добавка
БКК — блокаторы кальциевых каналов
БЦЖ (BCG) — бацилла Кальметта — Герена (Bacille de Calmette et de Guerin)
В — вольт
в т.ч. — в том числе
в/а — внутриартериально
в/в — внутривенно
в/к — внутрикожно
в/м — внутримышечно
ВГД — внутриглазное давление
ВГН — верхняя граница нормы
ВИПома — вирусиндуцировнная папиллома
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВТЭ — венозная тромбоэмболия
ВЧД — внутричерепное давление
г — грамм
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГГТ — гамма-глутамил-трансфераза
ГГТП — гамма-глутамил-транспептидаза
ГКС — глюкокортикостероиды
ГМГ-КоА — 3-гидрокси-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 кининогенинов
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкин
ИФР — инсулиноподобный фактор роста
кг — килограмм
КИЕ — калликреиновая ингибирующая единица
ккал — килокалория
КоА — кофермент А
КОЕ — колониеобразующая единица
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КПД — коэффициент полезного действия
КФК — креатинфосфокиназа
КЩС — кислотно-щелочное состояние
л — литр
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛГРГ — лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон
$ЛД_{50}$ — 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
м^2 — метр квадратный
м^3 — 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
мм^2 — миллиметр квадратный
мм^3 — миллиметр кубический
ммоль — миллимоль
МНН — международное непатентованное наименование
МНО — международное нормализованное отношение
МПК — минимальная подавляющая концентрация (син. минимальная бактериостатическая концентрация)
МРДЧ — максимальная рекомендуемая доза для человека
МРТ — магнитно-резонансная томография
мэкв — миллиэквивалент
н. — нормальность
нг — нанограмм
НД — нормативная документация
нед — неделя
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
об.% — объемный процент
ОПСС — общее периферическое сопротивление 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-активное вещество
ПАСК — парааминосалициловая ксилота
ПВ — протромбиновое время
ПВДХ — поливинилиденхлорид
ПВП — поливинилпирролидон
ПВХ — поливинилхлорид
пг — пикограмм
ПГ — простагландины
ПККН — Постоянный комитет по контролю наркотиков
пмоль — пикомоль
ПНЖК — полиненасыщенная жирная кислота
ПСА — простатспецифический антиген
ПУВА-терапия — общая/локальная фотохимиотерапия
ПФОС — перфторанорганические соединения
ПЭ — полиэтилен
ПЭВД — полиэтилен высокого давления
ПЭВП — полиэтилен высокой плотности
ПЭНД — полиэтилен низкого давления
ПЭНП — полиэтилен низкой плотности
ПЭТ — полиэтилентерефталат
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК — рибонуклеиновая кислота
РТГА — реакция торможения гемагглютинации
с — секунда
с. — страница
сАД — систолическое артериальное давление
САКАП — сополимер акриловой кислоты с аллиловым эфиром пентаэритрита
СИОЗН — селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
см — сантиметр
см. — смотри
см^2 — сантиметр квадратный
см^3 — сантиметр кубический
СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
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
ТТГ — тиреотропный гормон
ТУ — технические условия
УВЧ — ультравысокие частоты
уд./мин — удар в минуту
УДФ-ГТ — уридин-5-дифосфат глюкуронозилтрансфераза
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 Р450
CYP1A2 — изофермент цитохрома Р450
CYP2A6 — изофермент цитохрома Р450
CYP2C — изофермент цитохрома Р450
CYP2C19 — изофермент цитохрома Р450
CYP2C8 — изофермент цитохрома Р450
CYP2C9 — изофермент цитохрома Р450
CYP2D6 — изофермент цитохрома Р450
CYP2D9 — изофермент цитохрома Р450
CYP3A4 — изофермент цитохрома Р450
CYP3A5 — изофермент цитохрома Р450
CYP450 — система ферментов цитохрома Р450
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 — тромбоксан
USAN — наименование лекарственного средства, принятое в США
USP — Фармакопея США
V_d — объем распределения
V_{ss} — объем распределения в равновесном состоянии
WPW-синдром — синдром Вольффа — Паркинсона — Уайта
Ха-фактор — десятый активированный фактор коагуляции крови
°C — градус Цельсия
‰ — промилле
***** — при НДВ: название ВОЗ; при названии нозологической группы: расширение МКБ в РЛС
5-HT — 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

Гель д/наружн. прим. — гель для наружного применения

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

гран. д/р-ра для приема внутрь — гранулы для приготовления раствора для приема внутрь

Драже раствор/кишечн. — драже кишечнорастворимое

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 внутриплеврального введения

конц. д/р-ра для в/в и в/полост. введ. — концентрат для приготовления раствора для внутривенного и внутриполостного 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 внутрибрюшн. введ. — концентрат для приготовления раствора для инфузий и внутрибрюшинного введения

Лиоф. д/внутрисосуд. и в/полост. р-ра — лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутриполостного введения

лиоф. д/внутрисосуд. и внутрипузырн. введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного 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 введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного 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 в/м, субконъюнкт. введ. и закап. в глаз — лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного, субконъюнктивального введения и для закапывания в глаз

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 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

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 в/сосуд. и в/полост. введения — порошок для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутриполостного 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 местн. прим. — порошок для приема внутрь и местного 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
пор. лиофилизир. д/р-ра д/ин. — порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций
пор. лиофилизир. д/р-ра для в/в введ. — порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения
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. и п/к введ. — раствор для инфузий и подкожного введения
р-р д/инф. концентрир. — 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 п/к введ. — раствор для внутримышечного и подкожного введения
р-р для в/м, субконъюнкт. введ. и закап. в глаз — раствор для внутримышечного, субконъюнктивального введения и закапывания в глаз
р-р для в/сосуд. введ. — раствор для внутрисосудистого введения
р-р для в/сосуд. и в/полост. введ. — раствор для внутрисосудистого и внутриполостного введения
р-р для инф. и п/к введ. — раствор для инфузий и подкожного введения
р-р для п/к введ. — раствор для 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. ваг./ректр. — суппозитории для вагинального или ректального применения
супп. ректр. — 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. 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
табл. шип. — таблетки для приготовления шипучего напитка
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.) 44, *119*

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 — одна из наиболее прогрессивных инновационных компаний в сфере фармацевтики и производства продукции медицинского назначения в мире. Миссия субконцерна — создание и производство инновационных продуктов, улучшающих здоровье людей и животных во всем мире.

Bayer HealthCare — активно развивающаяся компания, осуществляет коммерческие операции по всему миру. В состав субконцерна входят четыре подразделения.

Байер Фармасьютикалс АГ (Германия)

Подразделение компании «Байер ХелсКэр АГ» (Германия)

Продуктовый портфель подразделения Pharmaceuticals включает рецептурные препараты, которые назначаются как терапевтами, так и врачами-специалистами. Подразделение на сегодняшний день занимает лидирующую позицию в сфере фармацевтики в Германии.

АНДРОКУР® ДЕПО (р-р для в/м введ. масл.). 49, *334*
АНДРОКУР® (табл.). 49, *334*
БОНЕФОС® (капс.; конц. д/р-ра для в/в введ.; табл. п.п.о.). 76, *162*
ГАДОВИСТ® (р-р для в/в введ.) *106*, 107
НЕКСАВАР® (табл. п.п.о.) 198, *242*

Байер Консьюмер Кэр АГ (Германия)

Подразделение компании «Байер ХелсКэр АГ» (Германия)

Подразделение безрецептурных препаратов в составе «Bayer HealthCare» является одним из крупнейших производителей безрецептурных препаратов в мире. В настоящий момент компания занимает третье место на рынке препаратов, отпускаемых без рецепта врача.

СУПРАДИН® (табл. п.о.; табл. шип.) *227*, 249

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.) 119, *129*
ДЕКСАЛГИН® 25 (табл. п.п.о.) 124, *129*
ЦИБОР® 2500 (р-р для п/к введ.) *76*, 323
ЦИБОР® 3500 (р-р для п/к введ.) *76*, 328

BIOCAD Biopharmaceutical Company

Биокад (Россия)

Россия, 198515,
Санкт-Петербург, Петродворцовый р-н
п. Стрельна, ул. Связи, 34, литер А
тел.: +7 (812) 380-49-33
факс: +7 (812) 380-49-34
e-mail: biocad@biocad.ru
www.biocad.ru

АЦЕЛЛБИЯ® (конц. для р-ра д/инф.) 62, *242*

BOSNALIJEK

Босналек АО (Босния и Герцеговина)

Представительство АО «Босналек» (Босния и Герцеговина)

В России:
119435, Москва,
Большой Саввинский пер., 11
тел.: +7 (495) 771-76-32

СТОМАТИДИН® (р-р д/местн. прим.) *114*, 244

Гедеон Рихтер

Гедеон Рихтер (Венгрия)

1103, Венгрия, Будапешт,
ул. Дёмрёи 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

ВЕРОШПИРОН (капс.; табл.) 95, *244*
МИКОСИСТ® (капс.; р-р д/инф.) 179, *315*
ЭСМИЯ® (табл.) *277*, 361

DR.REDDY'S

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.) 222, *225*

Кобра ИнтерФарм (Россия)

105082, Москва,
ул. Малая Почтовая, 12, стр. 1
тел.: (495) 956-84-59, 956-83-58
109028, Москва, Яузский бульв., 15/1
тел.: (495) 698-57-61, 729-63-92
Единый справочный номер — (495) 585-51-30
e-mail: kobra@kobra.ru
www.kobra.ru

ПИКНОГЕНОЛ-ЭКСТРА (капс.) 225
ЭСТРО-ПАУЗА® (капс.) 373

Лаборатории Сервье (Франция)

В России:

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

Ведущая независимая компания «Сервье» — 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 торгового 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 2,5 мг + индапамид 0,625 мг); Нолипрел А форте (периндоприла аргинин 5 мг + индапамид 1,25 мг); Нолипрел А Би-форте (периндоприла аргинин 10 мг + индапамид 2,5 мг); Кораксан (ивабрадин); Предуктал МВ (триметазидин 35 мг).

Эндокринология:
Диабетон МВ (гликлазид 60 мг).

Онкология:
Мюстофоран (фотемустин).

Ревматология:
Бивалос (стронция ранелат).

Флебология:
Детралекс (микронизированная флавоноидная фракция).

Лор-патология:
Биопарокс (фузафунгин);

Эреспал (фенспирид)
Неврология и психиатрия:
Вальдоксан (агомелатин 25 мг); Прономан (пирибедил 50 мг).

С целью развития представительской деятельности филиала компании «Сервье» в России, отвечая 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.) 194, *317*

МЕРК СЕРОНО

Подразделение компании Мерк КГаА (Германия)
В России:
ООО «Мерк»
125445, Москва,
ул Смольная, 24 Д
тел.: (495) 937-33-04
факс: (495) 937-33-05
e-mail: office@merck.de
www.merck.ru
www.merckserono.ru

ТИРОЗОЛ® (табл. п.п.о.). 272
ЭРБИТУКС® (р-р д/инф.) *323*, 353
ЭУТИРОКС® (табл.) *162*, 376

Мукос 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

ВОБЭНЗИМ (табл. п.о. раствор./кишечн.). 100

Петровакс Фарм НПО (Россия)

Для корреспонденции:
Россия, 117587, Москва,
ул. Днепропетровская, 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.) *44*, 228

Пфайзер (США)

ИНЛИТА® (табл. п.п.о.). *48*, 146

Сандоз ЗАО (Россия)

Представительство в России ЗАО «Сандоз»
125315, Москва,
Ленинградский просп., 72, стр. 3
тел.: (495) 660-75-09
факс: (495) 660-75-10
e-mail: Sandoz.Russia@sandoz.com

КЕТОНАЛ® (р-р для в/в и в/м введ.) 154, *162*
КЕТОНАЛ® ДУО (капс. с модиф. высвоб.) 158, *162*
ФЕРРУМ ЛЕК® (р-р для в/м введ.; сироп; табл. жев.) *145*, 293

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.) 114, *162*
ДЖЕВТАНА® (конц. для р-ра д/инф.) 129, *154*
МОЗОБАИЛ (р-р для п/к введ.) 186, *227*
ТАКСОТЕР® (конц. для р-ра д/инф.) *145*, 253
ЭЛОКСАТИН® (конц. для р-ра д/инф.) *207*, 334
ЭССЕНЦИАЛЕ® Н (р-р для в/в введ.) *317*, 369
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н (капс.) *317*, 371

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.) *145*, 163
ОКТРЕТЕКС® (р-р для инф. и п/к введ.) *207*, 216
ФЛАМАКС® (р-р для в/в и в/м введ.) *162*, 310
ЭРАЛЬФОН® (р-р для в/в и п/к введ.) 342

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.takeda.com

МАЛЬТОФЕР® (капли для приема внутрь; р-р для в/м введ.; р-р для приема внутрь; сироп; табл. жев.) *145*, 169
МАЛЬТОФЕР® ФОЛ (табл. жев.) *145*, 177
ФЕНДИВИЯ™ (ТТС) 277, *288*
ФЕРИНЖЕКТ® (р-р для в/в введ.) *145*, 288

Ф-Синтез ЗАО (Россия)

Юридический адрес:
143422, Московская обл., Красногорский р-н, с. Петрово-Дальнее
тел./факс: (495) 608-13-80
тел.: (495) 608-33-80
Фактический адрес:
123001, Москва, Ермолаевский пер., 25
тел./факс: (495) 608-13-80
тел.: (495) 608-33-80
e-mail: info@f-sintez.ru
http://f-sintez.ru

БУСЕРЕЛИН ФСИНТЕЗ (спрей наз. доз.) 87
БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС (лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг.) *87*, 90
ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС (мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг) 207
РЕЗОКЛАСТИН ФС (конц. для р-ра д/инф.) *145*, 236
ФИЛАХРОМИН® ФС (капс.) *145*, 299

Фрезениус Каби ООО (Россия)

125167, Москва, Ленинградский просп., 37, к. 9
тел.: (495) 988-45-78
факс: (495) 988-45-79

ДИПЕПТИВЕН (конц. для р-ра д/инф.) *48*, 142
СУППОРТАН НАПИТОК (напиток) 246
СУППОРТАН (смесь д/энтеральн. питан.) 246

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.) *162*, 317

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

БАКТИСТАТИН® (капс.) 75

ЭГИС ЗАО 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 ЗАО «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

СОРБИФЕР ДУРУЛЕС (табл. п.о.) *145*, 242

Ядран Галенский Лабораторий (Республика Хорватия)

В России:

119330, Москва,
Ломоносовский просп., 38, оф. 3, 30
тел.: (495) 970-18-82, (495) 626-50-22
http://www.jadran.ru

ФОЛАЦИН (табл.) 315, *317*

ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В данном перечне в алфавитном порядке представлены торговые названия препаратов, вошедшие в данный выпуск **Доктор. Онкология и гематология** 2015.

Рядом с торговыми названиями препаратов указаны их лекарственные формы, название действующего вещества (для монокомпонентных препаратов) или комбинации действующих веществ, а для препаратов-участников **Доктор. Онкология и гематология** 2015, кроме того, и название фирмы-производителя. Для каждого описанного препарата (препараты-участники) прямым шрифтом указан номер страницы в Главе 2.

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

Отсутствие номеров страниц при торговом названии препарата в алфавитном перечне означает, что препарат не имеет ни собственного описания в Главе 2 данного выпуска, ни информационной замены в виде описания препарата-синонима.

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

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

L-ТИРОКСИН: табл. (***Левотироксин натрия****, см. ЭУТИРОКС®) 376

L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛИН-ХЕМИ: табл. (***Левотироксин натрия****, см. ЭУТИРОКС®) 376

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛИН-ХЕМИ: табл. (***Левотироксин натрия****, см. ЭУТИРОКС®) 376

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛИН-ХЕМИ: табл. (***Левотироксин натрия****, см. ЭУТИРОКС®) 376

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛИН-ХЕМИ: табл. (***Левотироксин натрия****, см. ЭУТИРОКС®) 376

L-ТИРОКСИН-АКРИ®: табл. (***Левотироксин натрия****, см. ЭУТИРОКС®) 376

L-ТИРОКСИН-ФАРМАК®: табл. (***Левотироксин натрия****, см. ЭУТИРОКС®) 376

АБЕРГИН®: табл. (***Бромокриптин****)

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

АГАЛАТЕС: табл. (***Каберголин****)

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

АДРИБЛАСТИН® БЫСТРОРАСТВОРИМЫЙ: лиоф. д/внутрисосуд. и внутрипузырн. введ. (***Доксорубицин****)

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

АЗАТИОПРИН: табл. (***Азатиоприн****)

АКНОМИД Д®: р-р для в/в введ. и перфуз. (***Дактиномицин****) (*Адиком ООО*) *44*, *119*

АЛЕКСАН: р-р д/ин. (***Цитарабин****)

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

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

АЛЛОПУРИНОЛ: табл. (***Аллопуринол****)

АЛЛОПУРИНОЛ-ЭГИС: табл. (***Аллопуринол****)

АЛЬДАКТОН: табл. (***Спиронолактон****, см. ВЕРОШПИРОН) 95

АЛЬТЕВИР®: р-р д/ин. (***Интерферон альфа-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. (***Аминометилбензойная кислота***)

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

АМИНОВЕН ИНФАНТ: р-р д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания***)
АМИНОПЛАЗМАЛЬ ГЕПА: р-р д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания***)
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****)
АНДРОКУР®: табл. (***Ципротерон****) *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 49, *334*
АНДРОКУР® ДЕПО: р-р для в/м введ. масл. (***Ципротерон****) *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 49, *334*
АНТИЛИМФОЛИН: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Иммуноглобулин антитимоцитарный***)
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., супп. ректа. (***Кетопрофен****)
АРТРОЗИЛЕН: р-р для в/в и в/м введ. (***Кетопрофен****, см. КЕТОНАЛ®, ФЛАМАКС®) 154, 310
АСПАРАГИНАЗА МЕДАК: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Аспарагиназа***)
АТРИАНС: р-р д/инф. (***Неларабин****)
АФИНИТОР®: табл. (***Эверолимус****)
АЦЕЛЛБИЯ®: конц. для р-ра д/инф. (***Ритуксимаб****) (Биокад) 62, *242*
БАГОТИРОКС: табл. (***Левотироксин натрия****, см. ЭУТИРОКС®) 376
БАКТИСТАТИН®: капс. *(STADA CIS)* 75
БАЦИМЕКС: р-р д/инф. (***Метронидазол****)
БИКАЛУТАМИД КАБИ: табл. п.п.о. (***Бикалутамид****)
БИКАЛУТАМИД-ТЕВА: табл. п.п.о. (***Бикалутамид****)
БИКНУ™: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Кармустин****)
БИЛУМИД: табл. п.о. (***Бикалутамид****)
БИНОКРИТ®: р-р для в/в и п/к введ. (***Эпоэтин альфа****, см. ЭРАЛЬФОН®) 342
БИОФЕСТАЛЬ: драже раствор/кишечн. (***Гемицеллюлаза + Желчи компоненты + Панкреатин****)
БИФИДУМБАКТЕРИН: пор. для приема внутрь и местн. прим. (***Бифидобактерии бифидум***)
БИФИДУМБАКТЕРИН ФОРТЕ®: пор. для приема внутрь (***Бифидобактерии бифидум***)
БЛАЗТЕРА®: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Золедроновая кислота****)
БЛЕОЦИН: лиоф. д/р-ра д/ин. (***Блеомицин****)
БОНВИВА®: табл. п.о. (***Ибандроновая кислота****)
БОНДРОНАТ®: конц. для р-ра д/инф., табл. п.о. (***Ибандроновая кислота****)
БОНЕФОС®: капс., конц. д/р-ра для в/в введ., табл. п.п.о. (***Клодроновая кислота****) *(Bayer Pharmaceuticals AG)*. 76, 83, *162*
БРАЛ®: табл. (***Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид****)
БРОМОКРИПТИН-РИХТЕР: табл. (***Бромокриптин****)
БРОМЭРГОН: табл. (***Бромокриптин****)
БУСЕРЕЛИН: спрей наз. доз. (***Бусерелин****, см. БУСЕРЕЛИН ФСИНТЕЗ) 87
БУСЕРЕЛИН ФСИНТЕЗ: спрей наз. доз. (***Бусерелин****) *(Ф-Синтез ЗАО)* 87
БУСЕРЕЛИН-ДЕПО: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (***Бусерелин****, см. БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС) 90
БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (***Бусерелин****) *(Ф-Синтез ЗАО)* *87*, 90
ВАЙДАЗА: лиоф. д/сусп. для п/к введ. (***Азацитидин****)
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****)
ВЕНОФЕР®: р-р для в/в введ. (***Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс***, см. ЛИКФЕРР100®) 163

ВЕРО-АНАСТРОЗОЛ: табл. п.п.о. (***Анастрозол****)
ВЕРО-КЛАДРИБИН: конц. для р-ра д/инф. (***Кладрибин****)
ВЕРО-МИТОМИЦИН: лиоф. д/внутрисосуд. и в/полост. р-ра (***Митомицин****)
ВЕРО-ФЛУДАРАБИН: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Флударабин****)
ВЕРО-ЭПИРУБИЦИН: лиоф. д/внутрисосуд. и внутрипузырн. введ. (***Эпирубицин****)
ВЕРОШПИРОН: капс., табл. (***Спиронолактон****) *(Gedeon Richter)* 95, *244*
ВЕСАНОИД: капс. (***Третиноин****)
ВИНБЛАСТИН-РИХТЕР: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Винбластин****)
ВИНЕЛЬБИН: конц. для р-ра д/инф. (***Винорелбин****)
ВИНКРИСТИН: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Винкристин****)
ВИНКРИСТИН-РИХТЕР: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Винкристин****)
ВИНОРЕЛБИН МЕДАК: конц. для р-ра д/инф. (***Винорелбин****)
ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)* 100
ВОЛЬТАРЕН®: р-р для в/в введ. (***Диклофенак****)
ВОЛЬТАРЕН® РАПИД: пор. д/р-ра для приема внутрь (***Диклофенак****)
ГАДОВИСТ®: р-р для в/в введ. (***Гадобутрол****) *(Bayer Pharmaceuticals AG)* *106*, 107
ГАЛАВИТ®: пор. д/р-ра для в/м введ. (***Аминодигидрофталазиндион натрия***)
ГАРДАСИЛ®: сусп. для в/м введ. (***Вакцина против вируса папилломы человека квадривалентная рекомбинантная (типов 6, 11,16, 18)***)
ГАСТЕНОРМ ФОРТЕ: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Панкреатин***)
ГАСТЕНОРМ ФОРТЕ 10000: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Панкреатин***)
ГЕКСОРАЛ®: р-р д/местн. прим. (***Гексэтидин****, см. СТОМАТИДИН®) 244
ГЕМЗАР™: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Гемцитабин****)
ГЕМИТА: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Гемцитабин****)
ГЕМЦИТАБИН МЕДАК: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Гемцитабин****)
ГЕПАБЕНЕ®: капс.
ГЕПАСОЛ-НЕО: р-р д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания***)
ГЕПТОР: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. п.о. раствор./кишечн. (***Адеметионин****)
ГЕПТРАЛ®: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. п.о. раствор./кишечн. (***Адеметионин****)
ГЕРЦЕПТИН®: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Трастузумаб****)
ГЕССЕДИЛ: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Оксалиплатин****, см. ЭЛОКСАТИН®) 334
ГИДРЕА™: капс. (***Гидроксикарбамид****)
ГИДРОКОРТИЗОН: сусп. для в/м и в/сустав. введ. (***Гидрокортизон****)
ГИДРОКСИКАРБАМИД МЕДАК: капс. (***Гидроксикарбамид****)
ГИДРОКСИУРЕА: капс. (***Гидроксикарбамид****)
ГИКАМТИН®: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Топотекан****)
ГИНЕПРИСТОН®: табл. (***Мифепристон****)
ГИНЕСТРИЛ®: табл. (***Мифепристон****)
ГИПЕРРОУ С/Д: р-р для в/м введ. (***Иммуноглобулин человека антирезус Rho(D)***)
ГЛЕВО: табл. п.п.о. (***Левофлоксацин****, см. ХАЙЛЕФЛОКС) 317
ГЛИВЕК®: капс. (***Иматиниб****, см. ФИЛАХРОМИН® ФС) 299
ГРАНОГЕН®: р-р для в/в и п/к введ. (***Филграстим****)
ГРАНОЦИТ® 34: лиоф. д/р-ра для в/в и п/к введ. (***Ленограстим****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 114, *162*
ДАКАРБАЗИН ЛАХЕМА: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Дакарбазин****)
ДАКАРБАЗИН МЕДАК: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Дакарбазин****)
ДАКОГЕН: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Децитабин****)
ДАНОЛ: капс. тверд. (***Даназол****)
ДАУНОРУБИЦИН-ЛЭНС®: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Даунорубицин****)
ДГК КОНТИНУС: табл. (***Дигидрокодеин****)
ДЕКАПЕПТИЛ: р-р для п/к введ. (***Триптореллин****)
ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПО: лиоф. д/сусп. для в/м и п/к введ. пролонг. (***Триптореллин****)
ДЕКСАЗОН®: р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Дексаметазон****)
ДЕКСАЛГИН®: р-р для в/в и в/м введ. (***Декскетопрофен****) *(Berlin-Chemie AG/ Menarini Group)* 119, *129*
ДЕКСАЛГИН® 25: табл. п.п.о. (***Декскетопрофен****) *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)* 124, *129*

ДЕКСАМЕТАЗОН: р-р д/ин., р-р для в/в и в/м введ., табл. (***Дексаметазон****)
ДЕКСОНА: р-р д/ин., табл. (***Дексаметазон****)
ДЕПО-ПРОВЕРА®: сусп. для в/м введ. (***Медроксипрогестерон****)
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»)* 129, *154*
ДИКЛАК®: р-р для в/м введ. (***Диклофенак****)
ДИКЛОФЕНАК: р-р для в/м введ., табл. п.п.о. пролонг. (***Диклофенак****)
ДИНАСТАТ: лиоф. д/р-ра д/ин. (***Парекоксиб****)
ДИПЕПТИВЕН: конц. для р-ра д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания***) *(Фрезениус Каби ООО)* *48*, 142
ДИФЕРЕЛИН®: лиоф. д/р-ра для п/к введ., лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (***Триптерелин****)
ДИФЛАЗОН®: капс., р-р д/инф. (***Флуконазол****, см. МИКОСИСТ®) 179
ДИФЛЮКАН®: капс., пор. д/сусп. для приема внутрь, р-р д/инф., р-р для в/в введ. (***Флуконазол****, см. МИКОСИСТ®) 179
ДОКСОРУБИЦИН-ЭБЕВЕ: конц. д/р-ра для внутрисосуд. и внутрипузырн. введ. (***Доксорубицин****)
ДОЛАК: р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. (***Кеторолак****)
ДОСТИНЕКС®: табл. (***Каберголин****)
ДЮРОГЕЗИК®: ТТС (***Фентанил****, см. ФЕНДИВИЯ™) 277
ДЮРОГЕЗИК® МАТРИКС: ТТС (***Фентанил****, см. ФЕНДИВИЯ™) 277
ЗАЛДИАР: табл. п.о. (***Парацетамол* + Трамадол****)
ЗАЛТРАП®: конц. для р-ра д/инф. (***Афлиберцепт****)
ЗАРСИО: р-р для в/в и п/к введ. (***Филграстим****)
ЗИТИГА®: табл. (***Абиратерон****)
ЗОЛАДЕКС®: капс. для п/к введ. пролонг. (***Гозерелин****)
ЗОЛЕРИКС: конц. для р-ра д/инф. (***Золедроновая кислота****, см. РЕЗОКЛАСТИН ФС) 236
ЗОМЕТА®: конц. для р-ра д/инф., лиоф. д/р-ра д/инф. (***Золедроновая кислота****, см. РЕЗОКЛАСТИН ФС) 236
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***)
ИЗОСУРС® СТАНДАРТ: смесь жидк.
ИКЗЕМПРА®: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Иксабепилон****)
ИМАТИБ: капс. (***Иматиниб****, см. ФИЛАХРОМИН® ФС) 299
ИММУГРАСТ®: р-р для в/в и п/к введ. (***Филграстим****)
ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ: р-р д/инф., р-р для в/в введ. (***Иммуноглобулин человека нормальный***)
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****)
ИНЛИТА®: табл. п.п.о. (***Акситиниб****) *(Pfizer H.C.P. Corporation)* *48*, 146
ИНТАКСЕЛ: конц. для р-ра д/инф. (***Паклитаксел****)
ИНТРАГЛОБИН: р-р для в/в введ. (***Иммуноглобулин человека нормальный***)
ИНТРАТЕКТ: р-р д/инф. (***Иммуноглобулин человека нормальный***)
ИНТРОН А®: р-р для в/в и п/к введ. (***Интерферон альфа-2b***)
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]***)
ИНФЕРОН: лиоф. д/р-ра для в/м введ. (***Интерферон альфа****)
ИРИНОТЕКАН МЕДАК: конц. для р-ра д/инф. (***Иринотекан****)
ИРИНОТЕКАН-ТЕВА: конц. для р-ра д/инф. (***Иринотекан****)
ИРИНОТЕЛ: конц. для р-ра д/инф. (***Иринотекан****)
ИРИТЕН: конц. для р-ра д/инф. (***Иринотекан****)
ИРНОКАМ®: конц. для р-ра д/инф. (***Иринотекан****)

ЙОНДЕЛИС®: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Трабектедин****)
КАЛУМИД®: табл. п.п.о. (***Бикалутамид****)
КАЛЬШЕЙК® С НЕЙТРАЛЬНЫМ ВКУСОМ: пор.
КАЛЬШЕЙК® СО ВКУСОМ КЛУБНИКИ: пор.
КАМПТО®: конц. для р-ра д/инф. (***Иринотекан****)
КАПОСОЛ® РАСТВОР СОЛЕВОЙ ГИПЕРНАСЫЩЕННЫЙ ДЛЯ ПОЛОСКАНИЯ ПОЛОСТИ РТА: р-р д/местн. прим.
КАРБОПЛАТИН-ТЕВА: пор. лиофилизир. д/р-ра для в/в введ. (***Карбоплатин****)
КАРБОПЛАТИН-ЭБЕВЕ: конц. для р-ра д/инф. (***Карбоплатин****)
КАСОДЕКС®: табл. п.о., табл. п.п.о. (***Бикалутамид****)
КЕЛИКС ®: конц. д/р-ра для в/в введ. (***Доксорубицин****)
КЕМОКАРБ: конц. для р-ра д/инф. (***Карбоплатин****)
КЕМОПЛАТ: конц. для р-ра д/инф. (***Цисплатин****)
КЕНАЛОГ®: табл. (***Триамцинолон****)
КЕТАНОВ®: р-р для в/м введ., табл. п.о., табл. п.п.о. (***Кеторолак****)
КЕТОНАЛ®: р-р для в/в и в/м введ. (***Кетопрофен****) *(Сандоз ЗАО)* 154, *162*
КЕТОНАЛ®: капс., супп. рект., табл. п.п.о., табл. пролонг. (***Кетопрофен****)
КЕТОНАЛ® ДУО: капс. с модиф. высвоб. (***Кетопрофен****) *(Сандоз ЗАО)*. 158, *162*
КЕТОПРОФЕН: капс., супп. рект. (***Кетопрофен****)
КЕТОПРОФЕН: р-р для в/в и в/м введ. (***Кетопрофен****, см. КЕТОНАЛ®, ФЛАМАКС®) 154, 310
КЕТОПРОФЕН ОРГАНИКА: капс., табл. п.п.о. (***Кетопрофен****)
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. (***Кеторолак****)
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. для р-ра д/инф. (***Клодроновая кислота****, см. БОНЕФОС®). 83
КОСМЕГЕН: лиоф. д/р-ра д/ин. (***Дактиномицин****)
КРЕОН® 10000: капс. раствор./кишечн. (***Панкреатин***)
КРЕОН® 25000: капс. раствор./кишечн. (***Панкреатин***)
КРЕОН® 40000: капс. раствор./кишечн. (***Панкреатин***)
КСЕЛОДА®: табл. п.п.о. (***Капецитабин****)
КЭТС-КЛО: капс.
ЛАЙФФЕРОН®: лиоф. д/р-ра для в/м, субконъюнкт. введ. и закап. в глаз, р-р для в/м, субконъюнкт. введ. и закап. в глаз (***Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный***)
ЛАТРАН®: р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. (***Ондансетрон****)
ЛЕВОЛЕТ® Р: табл. п.п.о. (***Левофлоксацин****, см. ХАЙЛЕФЛОКС) 317
ЛЕВОФЛОКСАЦИН: табл. п.п.о. (***Левофлоксацин****, см. ХАЙЛЕФЛОКС) 317
ЛЕЙКЕРАН®: табл. п.о. (***Хлорамбуцил****)
ЛЕЙКОВОРИН-ЛЭНС®: р-р для в/в и в/м введ. (***Кальция фолинат****)
ЛЕЙКОВОРИН-ТЕВА: р-р для в/в и в/м введ. (***Кальция фолинат****)
ЛЕЙКОСТИМ®: р-р для в/в и п/к введ. (***Филграстим****)
ЛЕМОД®: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. (***Метилпреднизолон****)
ЛЕНДАЦИН®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. (***Цефтриаксон****)
ЛЕТРОЗОЛ-ТЕВА: табл. п.п.о. (***Летрозол****)
ЛЕТРОТЕРА: табл. п.о. (***Летрозол****)
ЛИКФЕРР100®: р-р для в/в введ. (***Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс***) *(Сотекс ФармФирма)* *145*, 163
ЛИПОФУНДИН МСТ/ЛСТ 20%: эмульс. д/инф. (***Жировые эмульсии для парентерального питания***)
ЛОМУСТИН МЕДАК: капс. (***Ломустин****)
ЛОНКВЕКС: р-р для п/к введ. (***Липэгфилграстим****)
ЛОСЕК®: капс. раствор./кишечн., лиоф. д/р-ра д/инф. (***Омепразол****, см. ОМЕЗ®) 222
ЛЮКРИН ДЕПО®: лиоф. д/сусп. для в/м и п/к введ. пролонг. (***Лейпрорелин****)
М-ЙОДБЕНЗИЛГУАНИДИН, 123-I: р-р для в/в введ. (***Йобенгуан [123I]***)
МАБТЕРА®: конц. для р-ра д/инф. (***Ритуксимаб****, см. АЦЕЛЛБИЯ®). 62

МАВЕРЕКС: конц. для р-ра д/инф. (***Винорелбин****)
МАГНЕВИСТ®: р-р для в/в введ. (***Гадопентетовая кислота****)
МАЛЬТОФЕР®: капли для приема внутрь, р-р для в/м введ., р-р для приема внутрь, сироп, табл. жев. (***Железа (III) гидроксид полимальтозат***) *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* *145*, 169, 173
МАЛЬТОФЕР® ФОЛ: табл. жев. (***Железа (III) гидроксид полимальтозат + Фолиевая кислота****) *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)*. *145*, 177
МАМОКЛАМ®: табл. п.п.о.
МАРКАИН АДРЕНАЛИН: р-р д/ин. (***Бупивакаин* + Эпинефрин****)
МАСТОДИНОН®: табл.
МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОН-ЛЭНС: сусп. для в/м введ. (***Медроксипрогестерон****)
МЕДРОЛ®: табл. (***Метилпреднизолон****)
МЕЗИМ® 20000: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Панкреатин***)
МЕЗИМ® ФОРТЕ 10000: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Панкреатин***)
МЕРКАПТОПУРИН: табл. (***Меркаптопурин****)
МЕРОНЕМ®: пор. д/р-ра для в/в введ. (***Меропенем****)
МЕТИОНИН: табл. п.о. (***Метионин****)
МЕТИПРЕД: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. (***Метилпреднизолон****)
МЕТОДЖЕКТ®: р-р д/ин. (***Метотрексат****)
МЕТОКЛОПРАМИД: р-р для в/в и в/м введ., р-р для приема внутрь, табл. (***Метоклопрамид****)
МЕТОТРЕКСАТ: конц. для р-ра д/инф., р-р д/ин., табл. (***Метотрексат****)
МЕТОТРЕКСАТ-ЭБЕВЕ: конц. для р-ра д/инф., р-р д/ин., табл. (***Метотрексат****)
МЕТРОНИДАЗОЛ: р-р д/инф., табл. (***Метронидазол****)
МЕТРОНИДАЗОЛ НИКОМЕД: р-р д/инф., табл. (***Метронидазол****)
МЕТРОНИДАЗОЛ-АКОС: р-р д/инф., табл. (***Метронидазол****)
МИКОМАКС®: капс., р-р д/инф. (***Флуконазол****, см. МИКОСИСТ®) 179
МИКОСИСТ®: капс., р-р д/инф. (***Флуконазол****) *(Gedeon Richter)*. 179, *315*
МИКОФЛЮКАН®: р-р д/инф., табл. (***Флуконазол****, см. МИКОСИСТ®) 179
МИКРАЗИМ®: капс. раствор./кишечн. (***Панкреатин***)
МИРОПРИСТОН®: табл. (***Мифепристон****)
МИТОКСАНТРОН: конц. д/р-ра для в/в и в/плевральн. введ. (***Митоксантрон****)
МИТОМИЦИН-С КИОВА: пор. д/р-ра для в/сосуд. и в/полост. введения (***Митомицин****)
МИТОТАКС®: конц. для р-ра д/инф. (***Паклитаксел****)
МИФЕГИН: табл. (***Мифепристон****)
МИФЕПРИСТОН: табл. (***Мифепристон****)
МОДУЛЕН® IBD: смесь сух.
МОЗОБАИЛ: р-р для п/к введ. (***Плериксафор****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 186, *227*
МЮСТОФОРАН®: пор. для р-ра д/ин. (***Фотемустин****) *(Les Laboratoires Servier)*. 194, *317*
НАВЕЛЬБИН: капс., конц. для р-ра д/инф. (***Винорелбин****)
НАВОБАН®: капс., р-р для в/в введ. (***Трописетрон****)
НАТРИОФОЛИН МЕДАК: р-р для в/в введ. (***Фолиниевая кислота****)
НАТУЛАН: капс. (***Прокарбазин****)
НЕЙПОГЕН®: р-р для в/в и п/к введ., р-р для п/к введ. (***Филграстим****)
НЕКСАВАР®: табл. п.п.о. (***Сорафениб****) *(Bayer Pharmaceuticals AG)*. 198, *242*
НЕОВИР®: р-р для в/м введ. (***Оксодигидроакридинилацетат натрия***)
НЕОЦИТОТЕКТ: р-р д/инф. (***Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный***)
НЕУЛАСТИМ: р-р для п/к введ. (***Пэгфилграстим****)
НОВОТИРАЛ: табл. (***Левотироксин натрия* + Лиотиронин****)
НОКСАФИЛ®: сусп. для приема внутрь (***Позаконазол****)
НОРКОЛУТ: табл. (***Норэтистерон****)
НУКЛЕОСПЕРМАТ НАТРИЯ: р-р для в/м и п/к введ. (***Нуклеоспермат натрия***)
ОКИ: гран. д/р-ра для приема внутрь, супп. ректа. (***Кетопрофен****)
ОКСАЛИПЛАТИН МЕДАК: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Оксалиплатин****, см. ЭЛОКСАТИН®) 334
ОКСАЛИПЛАТИН-ТЕВА: конц. для р-ра д/инф. (***Оксалиплатин****, см. ЭЛОКСАТИН®). 334
ОКСАЛИПЛАТИН-ЭБЕВЕ: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Оксалиплатин****, см. ЭЛОКСАТИН®). 334

ОКСИТАН: конц. для р-ра д/инф. (***Оксалиплатин****, см. ЭЛОКСАТИН®) 334
ОКТАГАМ®: р-р д/инф. (***Иммуноглобулин человека нормальный***)
ОКТРЕОТИД: р-р для в/в и п/к введ. (***Октреотид****)
ОКТРЕОТИД, 111 IN: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Пентетреотид***)
ОКТРЕОТИД-ДЕПО: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (***Октреотид****)
ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС: мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг (***Октреотид****) *(Ф-Синтез ЗАО)* 207
ОКТРЕТЕКС®: р-р для инф. и п/к введ. (***Октреотид****) *(Сотекс ФармФирма)* *207*, 216
ОМЕГАВЕН: эмульс. д/инф. (***Жировые эмульсии для парентерального питания***)
ОМЕЗ®: капс. раствор./кишечн. (***Омепразол****) *(Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)* 222, *225*
ОМЕЗ®: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Омепразол****)
ОМЕЗ® ИНСТА: пор. д/сусп. для приема внутрь (***Омепразол****)
ОМЕПРАЗОЛ: капс., капс. раствор./кишечн. (***Омепразол****)
ОМЕПРАЗОЛ САНДОЗ®: капс. раствор./кишечн. (***Омепразол****, см. ОМЕЗ®) 222
ОМНАДРЕН® 250: р-р д/ин. масл. (***Тестостерон (смесь эфиров)***)
ОМНОПОН: р-р для п/к введ. (***Кодеин + Морфин + Носкапин + Папаверина гидрохлорид + Тебаин***)
ОНКАСПАР: р-р для в/в и в/м введ. (***Пэгаспаргаза****)
ОНКОТРОН: конц. д/р-ра для в/в и в/плеврльн. введ. (***Митоксантрон****)
ОРГАМЕТРИЛ: табл. (***Линэстренол****)
ОРЕТА: табл. п.п.о. (***Летрозол****)
ОРТАНОЛ®: капс., капс. раствор./кишечн. (***Омепразол****)
ОРТОФЕН: р-р для в/м введ. (***Диклофенак****)
ОРУНГАЛ®: р-р для приема внутрь (***Итраконазол****)
ОСЕТРОН®: р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о., табл. п.п.о. (***Ондансетрон****)
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. (***Паклитаксел****)
ПАМИДРОНАТ МЕДАК: конц. для р-ра д/инф. (***Памидроновая кислота****)
ПАНГРОЛ® 25000: капс. раствор./кишечн. (***Панкреатин***)
ПАНГРОЛ®10000: капс. раствор./кишечн. (***Панкреатин***)
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20000: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Панкреатин***)
ПАНКРЕАТИН: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Панкреатин***)
ПАРЛОДЕЛ®: табл. (***Бромокриптин****)
ПАССАЖИКС: табл. жев. (***Домперидон****)
ПЕНЗИТАЛ: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Панкреатин***)
ПЕНКРОФТОН®: табл. (***Мифепристон****)
ПЕНТАГЛОБИН: р-р д/инф. (***Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]***)
ПЕНТАЛГИН-ICN: табл. (***Кодеин + Кофеин + Метамизол натрия* + Парацетамол* + Фенобарбитал****)
ПЕПТАМЕН®: смесь сух.
ПЕПТАМЕН® AF ЭНТЕРАЛ: смесь жидк.
ПЕПТАМЕН® ЭНТЕРАЛ: смесь жидк.
ПЕРИНОРМ: р-р для в/в и в/м введ., р-р для приема внутрь, табл. (***Метоклопрамид****)
ПЕРИТОЛ®: сироп, табл. (***Ципрогептадин****)
ПИКНОГЕНОЛ-ЭКСТРА: капс. *(Кобра ИнтерФарм)* 225
ПИПОЛЬФЕН®: р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. (***Прометазин****)
ПЛАТИДИАМ: конц. для р-ра д/инф. и внутрибрюшн. введ. (***Цисплатин****)
ПОЛИОКСИДОНИЙ®: лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим., супп. ваг./ректа., табл. (***Азоксимера бромид****) *(Петровакс фарм НПО)* *44*, 228
ПОЛЬКОРТОЛОН: табл. (***Триамцинолон****)
ПОМЕГАРА: конц. для р-ра д/инф. (***Памидроновая кислота****)
ПРЕГЕСТИМИЛ: пор. д/сусп. для приема внутрь
ПРЕДНИЗОЛОН: р-р д/ин., табл. (***Преднизолон****)
ПРЕДНИЗОЛОН НИКОМЕД: табл. (***Преднизолон****)
ПРИВИДЖЕН: р-р д/инф. (***Иммуноглобулин человека нормальный***)
ПРИМОВИСТ®: р-р для в/в введ. (***Гадоксетовая кислота****)
ПРИМОЛЮТ®-НОР: табл. (***Норэтистерон****)
ПРОБИФОР®: пор. для приема внутрь (***Бифидобактерии бифидум***)

ПРОГРАФ®: капс. (***Такролимус****)
ПРОЖЕСТОЖЕЛЬ: гель д/наружн. прим. (***Прогестерон****)
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. (***Леналидомид****)
РЕВОЛЕЙД: табл. п.п.о. (***Элтромбопаг****)
РЕГЛАН®: р-р для в/в и в/м введ., р-р для приема внутрь, табл. (***Метоклопрамид****)
РЕЗАЛЮТ® ПРО: капс. (***Фосфолипиды***, см. ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н) 371
РЕЗОКЛАСТИН ФС: конц. для р-ра д/инф. (***Золедроновая кислота****) (*Ф-Синтез ЗАО*). *145*, 236
РЕЗОНАТИВ: р-р для в/м введ. (***Иммуноглобулин человека антирезус Rho (D)***)
РЕЗОРБА: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Золедроновая кислота****)
РЕЗОСКАН, 99МТС: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (***Золедроновая кислота****)
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.
РЕМЕДИА: табл. п.п.о. (***Левофлоксацин****, см. ХАЙЛЕФЛОКС) 317
РЕСУРС® ОПТИМУМ: смесь сух.
РЕСУРС® ОПТИФАЙБЕР: пор.
РЕСУРС® ЮНИОР: смесь сух.
РЕФНОТ®: лиоф. д/р-ра для п/к введ. (***Фактор некроза опухолей-тимозин альфа-1 рекомбинантный***)
РИБОМУСТИН: пор. д/конц. для р-ра д/инф. (***Бендамустин****)
РОНКОЛЕЙКИН®: р-р д/инф. и п/к введ. (***Интерлейкин-2 человека рекомбинантный***)
РОФЕРОН®-А: р-р для п/к введ. (***Интерферон альфа-2а***)
РОЦЕФИН®: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. (***Цефтриаксон****)
РУБИДА: капс., лиоф. д/р-ра для в/в введ., р-р для в/в введ. (***Идарубицин****)
САНДОСТАТИН: р-р для в/в и п/к введ. (***Октреотид****)
СЕГИДРИН®: табл. п.о. раствор./кишечн. (***Гидразина сульфат***)
СЕДАЛ-М®: табл. (***Кодеин + Кофеин + Метамизол натрия* + Парацетамол* + Фенобарбитал****)
СЕДАЛГИН-НЕО®: табл. (***Кодеин + Кофеин + Метамизол натрия* + Парацетамол* + Фенобарбитал****)
СЕЛАНА®: табл. п.п.о. (***Анастрозол****)
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****)
СОМАТУЛИН®: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (***Ланреотид****)
СОМАТУЛИН® АУТОЖЕЛЬ®: гель для п/к введ. пролонг. (***Ланреотид****)
СОРБИФЕР ДУРУЛЕС: табл. п.о. (***Железа сульфат + Аскорбиновая кислота****) (*EGIS Pharmaceuticals PLC*) *145*, 242
СПАЗГАН™: р-р д/ин., табл. (***Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид****)
СПАЗМАЛГОН®: табл. (***Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид****)
СПАЗМАЛИН®: табл. (***Метамизолнатрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид****)
СПИРОНОЛАКТОН: табл. (***Спиронолактон****, см. ВЕРОШПИРОН) 95
СПРАЙСЕЛ®: табл. п.п.о. (***Дазатиниб****)
СТОМАТИДИН®: р-р д/местн. прим. (***Гексэтидин****) (*Представительство АО «Босналек»*). *114*, 244
СТРОНЦИЯ ХЛОРИД, 89SR: р-р для в/в введ. (***Стронция хлорид [89Sr]***)
СУППОРТАН: смесь д/энтеральн. питан. (*Фрезениус Каби ООО*) 246
СУППОРТАН НАПИТОК: напиток (*Фрезениус Каби ООО*) 246
СУПРАДИН®: табл. п.о., табл. шип. (***Поливитамины + Минералы***) (*Bayer Consumer Care AG*) *227*, 249
СУСТАНОН-250: р-р д/ин. масл. (***Тестостерон (смесь эфиров)***)
СУТЕНТ®: капс. (***Сунитиниб****)
ТАЙВЕРБ®: табл. п.п.о. (***Лапатиниб****)
ТАКСОЛ®: конц. для р-ра д/инф. (***Паклитаксел****)
ТАКСОТЕР®: конц. для р-ра д/инф. (***Доцетаксел****) (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»*). *145*, 253
ТАКТИВИН®: р-р для п/к введ. (***Тимуса экстракт***)
ТАМЕРИТ: пор. д/р-ра для в/м введ. (***Аминодигидрофталазиндион 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®: капс. (***Нилотиниб****)
ТАУТАКС: конц. для р-ра д/инф. (***Доцетаксел****, см. ТАКСОТЕР®). 253
ТЕМОДАЛ®: капс. (***Темозоломид****)
ТИМОГЕН: р-р для в/м введ. (***Альфа-глутамил-трипто фан***)
ТИМОДЕПРЕССИН®: р-р для в/м введ., спрей наз. доз.
ТИРЕОТОМ®: табл. (***Левотироксин натрия* + Лиотиронин****)
ТИРОЗОЛ®: табл. п.п.о. (***Тиамазол****) *(МЕРК СЕРОНО)* 272
ТОМУДЕКС: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Ралтитрексид****)
ТОРИЗЕЛ: конц. для р-ра д/инф. (***Темсиролимус****)
ТРАМАДОЛ: р-р д/ин., табл. (***Трамадол****)
ТРАМАЛ®: р-р д/ин. (***Трамадол****)
ТРЕОСУЛЬФАН МЕДАК: пор. для р-ра д/инф. (***Треосульфан***)
ТРИГАН: р-р д/ин., табл. (***Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид****)
ТРИХОПОЛ®: р-р д/инф., табл. (***Метронидазол****)
ТРОПИНДОЛ: р-р для в/в введ. (***Тропи сетрон****)
ТУТАБИН: табл. п.п.о. (***Капецитабин****)
УЛЬТОП®: капс. раствор./кишечн., лиоф. д/р-ра д/инф. (***Омепразол****, см. ОМЕЗ®) 222
УЛЬТРАВИСТ®: р-р д/ин. (***Йопромид****)
УРО-БЦЖ МЕДАК: лиоф. д/сусп. д/внутрипузырн. введ. (***Вакцина БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря***)
УРОМИТЕКСАН®: р-р для в/в введ. (***Месна****)
УТРОЖЕСТАН®: капс. (***Прогестерон****)
УФТ™: капс. (***Тегафур* + Урацил***)
ФАЗЛОДЕКС®: р-р для в/м введ. (***Фулвестрант****)
ФАРЕСТОН: табл. (***Торемифен****)
ФЕМАРА: табл. п.о. (***Летрозол****)
ФЕНДИВИЯ™: ТТС (***Фентанил****) *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)*. 277, *288*
ФЕРИНЖЕКТ®: р-р для в/в введ. (***Железа карбоксимальтозат***) *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* *145*, 288
ФЕРРО-ФОЛЬГАММА®: капс. (***Железа сульфат* + Фолиевая кислота* + Цианокобаламин****)
ФЕРРУМ ЛЕК®: р-р для в/м введ., сироп, табл. жев. (***Железа (III) гидроксид декстран***) *(Сандоз ЗАО)* *145*, 293
ФИЛАХРОМИН® ФС: капс. (***Иматиниб****) *(Ф-Синтез ЗАО)* *145*, 299
ФИРМАГОН: лиоф. д/р-ра для п/к введ. (***Дегареликс****)
ФИТОЗИД: конц. для р-ра д/инф. (***Этопозид****)
ФЛАГИЛ®: р-р д/инф. (***Метронидазол****)
ФЛАМАКС ФОРТЕ®: табл. п.п.о. (***Кетопрофен****)
ФЛАМАКС®: р-р для в/в и в/м введ. (***Кетопрофен****) *(Сотекс ФармФирма)* *162*, 310
ФЛАМАКС®: капс. (***Кетопрофен****)
ФЛЕКСЕН: капс., супп. ректал. (***Кетопрофен****)
ФЛЕКСИД®: табл. п.п.о. (***Левофлоксацин****, см. ХАЙЛЕФЛОКС). 317
ФЛУДАРА®: лиоф. д/р-ра для в/в введ., табл. п.п.о. (***Флударабин****)
ФЛУДАРАБИН-ТЕВА: конц. д/р-ра для в/в введ. (***Флударабин****)
ФЛУКОНАЗОЛ: капс., р-р д/инф. (***Флуконазол****, см. МИКОСИСТ®). 179
ФЛУКОНАЗОЛ САНДОЗ: капс. (***Флуконазол****, см. МИКОСИСТ®). 179
ФЛУТАМИД: табл. (***Флутамид****)
ФЛУТАМИД САНДОЗ®: табл. (***Флутамид****)
ФЛУЦИНОМ®: табл. (***Флутамид****)
ФЛЮКОСТАТ®: капс., р-р д/инф., р-р для в/в введ. (***Флуконазол****, см. МИКОСИСТ®). 179
ФОЛАЦИН: табл. (***Фолиевая кислота****) *(Jadran Galenski Laboratorij)*. 315, *317*
ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА: табл. (***Фолиевая кислота****, см. ФОЛАЦИН). 315
ФОРТИКЕР: смесь д/энтеральн. питан.
ФОРЦЕФ: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. (***Цефтриаксон****)
ФОСФОНЦИАЛЕ®: капс. (***Фосфолипиды***, см. ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н) 371
ФОТОДИТАЗИН®: р-р для в/в введ.

ФОТОСЕНС®: конц. для р-ра д/инф. (***Гидроксиалюминия трисульфофталоцианин***)
ФРЕЗУБИН® ВП ЭНЕРГИЯ: смесь жидк.
ФРЕЗУБИН® ОРИГИНАЛ: смесь жидк.
ФРЕЗУБИН® ОРИГИНАЛ С ПИЩЕВЫМИ ВОЛОКНАМИ: смесь жидк.
ФРЕЗУБИН® ЭНЕРГИЯ С ПИЩЕВЫМИ ВОЛОКНАМИ: смесь жидк.
ФТОРАФУР®: капс. (***Тегафур****)
ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА, 18 F: р-р для в/в введ. (***Флудезоксиглюкоза [18F]***)
ФТОРУРАЦИЛ: р-р для в/сосуд. и в/полост. введ. (***Фторурацил****)
ФТОРУРАЦИЛ-ЛЭНС®: р-р для в/сосуд. введ. (***Фторурацил****)
ХАЙЛЕФЛОКС: табл. п.п.о. (***Левофлоксацин****) *(HiGlance Laboratories Pvt. Ltd.)* *162*, 317
ХАЙМИКС®: р-р д/инф. (***Аминокислоты для парентерального питания***)
ХАЛАВЕН: р-р для в/в введ. (***Эрибулин****)
ХИЛАК® ФОРТЕ: капли для приема внутрь
ХОЛОКСАН: пор. для р-ра д/инф. (***Ифосфамид****)
ЦЕЛЕБРЕКС®: капс. (***Целекоксиб****)
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****)
ЦЕФТРИАКСОН: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. (***Цефтриаксон****)
ЦЕФТРИАКСОН КАБИ: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. (***Цефтриаксон****)
ЦЕФУРОКСИМ КАБИ: пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. (***Цефуроксим****)
ЦИБОР® 2500: р-р для п/к введ. (***Беминарин натрия****) *(Berlin-Chemie AG/ Menarini Group)* *76*, 323
ЦИБОР® 3500: р-р для п/к введ. (***Беминарин натрия****) *(Berlin-Chemie AG/ Menarini Group)* *76*, 328
ЦИПРОТЕРОН-ТЕВА: табл. (***Ципротерон****, см. АНДРОКУР®) 49
ЦИСАГАСТ: капс. (***Омепразол****)
ЦИСПЛАТИН-ЭБЕВЕ: конц. для р-ра д/инф. (***Цисплатин****)
ЦИТОГЕМ®: лиоф. д/р-ра д/инф. (***Гемцитабин****)
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®) 334
ЭКСТРАЗА: табл. (***Летрозол****)
ЭЛЕФЛОКС: табл. п.п.о. (***Левофлоксацин****, см. ХАЙЛЕФЛОКС) 317
ЭЛИГАРД: лиоф. д/р-ра для п/к введ. (***Лейпрорелин****)
ЭЛИМА ГЕЛЬ-ПЛЕНКА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОГО СИНДРОМА: гель-пленка
ЭЛОКСАТИН®: конц. для р-ра д/инф. (***Оксалиплатин****) *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* *207*, 334
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****)
ЭПИСИНДАН®: лиоф. д/внутрисосуд. и внутрипузырн. введ. (***Эпирубицин****)
ЭПОКРИН: р-р для в/в и п/к введ. (***Эпоэтин альфа****, см. ЭРАЛЬФОН®) 342
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. ЭРАЛЬФОН®) 342
ЭРАЛЬФОН®: р-р для в/в и п/к введ. (***Эпоэтин альфа****) *(Сотекс ФармФирма)* 342
ЭРБИТУКС®: р-р д/инф. (***Цетуксимаб****) *(МЕРК СЕРОНО)* *323*, 353
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./кишечн. (***Панкреатин***)

ЭСМИЯ®: табл. (***Улипристал****)
(Gedeon Richter) *277*, 361
ЭССЕНЦИАЛЕ® Н: р-р для в/в введ. (***Фосфолипиды***)
(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»). *317*, 369
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н: капс. (***Фосфолипиды***)
(Представительство Акционерного общества Санофи-авентис груп»). *317*, 371
ЭСТРАЦИТ®: пор. лиофилизир. д/р-ра д/ин. (***Эстрамустин****)
ЭСТРО-ПАУЗА®: капс. *(Кобра ИнтерФарм)* 373
ЭСТРОЛЕТ®: табл. п.п.о. (***Летрозол****)
ЭТОПОЗИД: конц. для р-ра д/инф. (***Этопозид****)
ЭТОПОЗИД-ЛЭНС®: 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****)
(МЕРК СЕРОНО) *162*, 376
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 размещены торговые названия синонимов с указанием лекарственной формы (через длинное тире) и индекса информационного спроса (Индекс Вышковского®, I_v) в ‰, по значению которого ранжируются препараты. Информационный спрос — результат преломления усилий по продвижению лекарственных средств на рынок через сознание и практический опыт врачей и пациентов. В указателе препараты расположены в порядке убывания I_v. Рейтинг получен 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 онкогематологической практике. Синонимами считаются препараты с разными торговыми названиями, содержащие одно и то же действующее вещество или комбинацию действующих веществ. При этом следует иметь в виду, что в зависимости 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 точки зрения, и только врач, руководствуясь официальной информацией о конкретном препарате, может произвести правильное назначение.

Абиратерон*
ЗИТИГА® — табл. 0,10

Адеметионин*
ГЕПТРАЛ® — лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. п.о. раствор./кишечн. 2,35
ГЕПТОР — лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. п.о. раствор./кишечн. 0,57

Азатиоприн*
АЗАТИОПРИН — табл. . . . 0,14

Азацитидин*
ВАЙДАЗА — лиоф. д/сусп. для п/к введ. 0,04

Азоксимера бромид*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® — лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим., супп. ваг./ректр., табл. 1,80

Акситиниб*
ИНЛИТА® — табл. п.п.о. . . . 0,01

Аллопуринол*
АЛЛОПУРИНОЛ — табл. 0,28
АЛЛОПУРИНОЛ-ЭГИС — табл. 0,07

Альфа-глутамил-триптофан
ТИМОГЕН — р-р для в/м введ. 0,06

Аминодигидрофталазиндион натрия
ГАЛАВИТ® — пор. д/р-ра для в/м введ. 0,53
ТАМЕРИТ — пор. д/р-ра для в/м введ. 0,05

Аминокислоты для парентерального питания
ГЕПАСОЛ-НЕО — р-р д/инф. 0,09
АМИНОВЕН — р-р д/инф. 0,08
АМИНОСОЛ-НЕО — р-р д/инф. 0,06
АМИНОВЕН ИНФАНТ — р-р д/инф. 0,06
АМИНОПЛАЗМАЛЬ ГЕПА — р-р д/инф. 0,05
ДИПЕПТИВЕН — конц. для р-ра д/инф. 0,05
ХАЙМИКС® — р-р д/инф. 0,01

Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Минералы]
ИНФЕЗОЛ® 100 — р-р д/инф. 0,11
ИНФЕЗОЛ® 40 — р-р д/инф. 0,10
АМИНОПЛАЗМАЛЬ Е — р-р д/инф. 0,08
АМИНОСОЛ-НЕО Е — р-р д/инф. 0,02

Аминометилбензойная кислота
АМБЕН — р-р для в/в введ. 0,05

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

Анастрозол*
АРИМИДЕКС® — табл. п.п.о. 0,16
АНАСТРОЗОЛ-ТЕВА — табл. п.п.о. 0,15
АНАСТРОЗОЛ КАБИ — табл. п.п.о. 0,06
ВЕРО-АНАСТРОЗОЛ — табл. п.п.о. 0,05
ЭГИСТРАЗОЛ — табл. п.п.о. 0,03
СЕЛАНА® — табл. п.п.о. . . . 0,01

Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин
ИМУНОФАН® — р-р для в/м и п/к введ., спрей наз. доз., супп. ректр. 0,55

Аспарагиназа
L-АСПАРАГИНАЗА — лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,03
АСПАРАГИНАЗА МЕДАК — лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,02

Афлиберцепт*
ЗАЛТРАП® — конц. для р-ра д/инф. . . . . —

Бевацизумаб*
АВАСТИН® — конц. для р-ра д/инф. 0,14

Бемипарин натрия*
ЦИБОР® 3500 — р-р для п/к введ. 0,06
ЦИБОР® 2500 — р-р для п/к введ. 0,04

Бендамустин*
РИБОМУСТИН — пор. д/конц. для р-ра д/инф. 0,03

Бензидамин*
ТАНТУМ® РОЗА — пор. д/р-ра ваг., р-р д/ваг. примен. 0,22

Бикалутамид*
КАСОДЕКС® — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,11
БИКАЛУТАМИД-ТЕВА — табл. п.п.о. 0,07
КАЛУМИД® — табл. п.п.о. 0,02
БИЛУМИД — табл. п.о. . . . 0,02
БИКАЛУТАМИД КАБИ — табл. п.п.о. 0,01

Бифидобактерии бифидум
БИФИДУМБАКТЕРИН — пор. для приема внутрь и местн. прим. 1,53
БИФИДУМБАКТЕРИН ФОРТЕ® — пор. для приема внутрь. 0,31
ПРОБИФОР® — пор. для приема внутрь. 0,19

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. 0,09
БРОМОКРИПТИН-РИХТЕР — табл. 0,07
АБЕРГИН® — табл. 0,03
БРОМЭРГОН — табл. 0,02

Бупивакаин* + Эпинефрин*
МАРКАИН АДРЕНАЛИН — р-р д/ин. 0,01

Бусерелин*
БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС — лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. 0,25
БУСЕРЕЛИН-ДЕПО — лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. 0,21
БУСЕРЕЛИН — спрей наз. доз. 0,10
БУСЕРЕЛИН ФСИН-ТЕЗ — спрей наз. доз. 0,01

Вакцина БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря
УРО-БЦЖ МЕДАК — лиоф. д/сусп. д/внутрипузырн. введ. 0,05
ИМУРОН-ВАК — лиоф. д/сусп. д/внутрипузырн. введ. 0,04

Вакцина против вируса папилломы человека
ЦЕРВАРИКС® — сусп. для в/м введ. 0,04

Вакцина против вируса папилломы человека квадривалентная 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. 0,05
ВИНКРИСТИН-РИХТЕР — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,02

Винорелбин*
НАВЕЛЬБИН — капс., конц. для р-ра д/инф. 0,05
ВИНОРЕЛБИН МЕДАК — конц. для р-ра д/инф. 0,01
МАВЕРЕКС — конц. для р-ра д/инф. 0,01
ВИНЕЛЬБИН — 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

Гадопентетовая кислота*
МАГНЕВИСТ® — р-р для в/в введ. 0,05

Гексэтидин*
ГЕКСОРАЛ® — р-р д/местн. прим. 0,55
СТОМАТИДИН® — р-р д/местн. прим. 0,02

Гемицеллюлаза + Желчи компоненты + Панкреатин*
БИОФЕСТАЛЬ — драже раствор/кишечн. 0,01

Гемцитабин*
ГЕМЗАР™ — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,09
ГЕМЦИТАБИН МЕДАК — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,03
ГЕМИТА — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,01
ЦИТОГЕМ® — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,01

Гидразина сульфат
СЕГИДРИН® — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,15

Гидрокортизон*
ГИДРОКОРТИЗОН — сусп. для в/м и в/сустав. введ. 0,26

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

Гидроксикарбамид*
ГИДРЕА™ — капс. 0,12
ГИДРОКСИКАРБАМИД МЕДАК — капс. 0,04
ГИДРОКСИУРЕА — капс. 0,01

Гозерелин*
ЗОЛАДЕКС® — капс. для п/к введ. пролонг. 0,30

Гранисетрон*
КИТРИЛ® — конц. для р-ра д/инф., табл. п.п.о. 0,06

Гриб березовый
ЧАГА — трава измельч. 0,01

Дазатиниб*
СПРАЙСЕЛ® — табл. п.п.о. 0,04

Дакарбазин*
ДАКАРБАЗИН МЕДАК — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,02
ДАКАРБАЗИН ЛАХЕМА — лиоф. д/р-ра для в/в введ. . . . . —

Дактиномицин*
КОСМЕГЕН — лиоф. д/р-ра д/ин. 0,03
АКНОМИД Д® — р-р для в/в введ. и перфуз. 0,01

Даназол*
ДАНОЛ — капс. тверд. 0,04

Дарбэпоэтин альфа*
АРАНЕСП — р-р д/ин. 0,09

Даунорубицин*
ДАУНОРУБИЦИН-ЛЭНС® — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,01

Дегареликс*
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. 1,03
ДЕКСАЗОН® — р-р для в/в и в/м введ., табл. 0,19
ДЕКСОНА — р-р д/ин., табл. 0,12

Декскетопрофен*
ДЕКСАЛГИН® — р-р для в/в и в/м введ. 0,72
ДЕКСАЛГИН® 25 — табл. п.п.о. 0,35

Децитабин*
ДАКОГЕН — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,02

Дигидрокодеин*
ДГК КОНТИНУС — табл. 0,02

Диклофенак*
ДИКЛОФЕНАК — р-р для в/м введ., табл. п.п.о. пролонг. 1,39
ВОЛЬТАРЕН® — р-р для в/м введ. 0,49
ОРТОФЕН — р-р для в/м введ. 0,32
АРТРОЗАН® — р-р для в/м введ. 0,16
ДИКЛАК® — р-р для в/м введ. 0,08
ДИКЛО-Ф — р-р для в/м введ. 0,07
ВОЛЬТАРЕН® РАПИД — пор. д/р-ра для приема внутрь. 0,03

Доксорубицин*
КЕЛИКС® — конц. д/р-ра для в/в введ. 0,04
АДРИБЛАСТИН® БЫСТРОРАСТВОРИМЫЙ — лиоф. д/внутрисосуд. и внутрипузырн. введ. 0,04
ДОКСОРУБИЦИН-ЭБЕВЕ — конц. д/р-ра для внутрисосуд. и внутрипузырн. введ. 0,02

Домперидон*
ПАССАЖИКС — табл. жев. 0,06

Доцетаксел*
ТАКСОТЕР® — конц. для р-ра д/инф. 0,16
ТАУТАКС — конц. для р-ра д/инф. 0,03

Железа (III) гидроксид декстран
ФЕРРУМ ЛЕК® — р-р для в/м введ. 1,43

Железа (III) гидроксид полимальтозат
ФЕРРУМ ЛЕК® — сироп, табл. жев. 1,43
МАЛЬТОФЕР® — капли для приема внутрь, р-р для в/м введ., р-р для приема внутрь, сироп, табл. жев. 0,74

Железа (III) гидроксид полимальтозат + Фолиевая кислота*
МАЛЬТОФЕР® ФОЛ — табл. жев. 0,07

Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс
ВЕНОФЕР® — р-р для в/в введ. 0,24
ЛИКФЕРР100® — р-р для в/в введ. 0,08

Железа карбоксимальтозат
ФЕРИНЖЕКТ® — р-р для в/в введ. 0,12

Железа сульфат + Аскорбиновая кислота*
СОРБИФЕР ДУРУЛЕС — табл. п.о. 1,65

Железа сульфат + Фолиевая кислота* + Цианокобаламин*
ФЕРРО-ФОЛЬГАММА® — капс. 0,37

Жировые эмульсии для парентерального питания
ЛИПОФУНДИН МСТ/ЛСТ 20% — эмульс. д/инф. 0,05
ОМЕГАВЕН — эмульс. д/инф. 0,02

Золедроновая кислота*
ЗОМЕТА® — конц. для р-ра д/инф., лиоф. д/р-ра д/инф. 0,13
РЕЗОКЛАСТИН ФС — конц. для р-ра д/инф. 0,09
ЗОЛЕРИКС — конц. для р-ра д/инф. 0,09
РЕЗОРБА — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,06
БЛАЗТЕРА® — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,03
РЕЗОСКАН, 99МТС — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,01

Ибандроновая кислота*
БОНВИВА® — табл. п.о. . . . 0,46
БОНДРОНАТ® — конц. для р-ра д/инф., табл. п.о. 0,05

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

Иксабепилон*
ИКЗЕМПРА® — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,02

Иматиниб*
ГЛИВЕК® — капс. 0,13
ФИЛАХРОМИН® ФС — капс. 0,04
ИМАТИБ — капс. 0,01

Иммуноглобулин антитимоцитарный
АНТИЛИМФОЛИН — лиоф. д/р-ра д/инф. . . . . —

Иммуноглобулин человека антирезус Rho (D)
ГИПЕРРОУ С/Д — р-р для в/м введ. 0,08
РЕЗОНАТИВ — р-р для в/м введ. 0,03

Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный
НЕОЦИТОТЕКТ — р-р д/инф. 0,06

Иммуноглобулин человека нормальный
ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ — р-р д/инф., р-р для в/в введ. 0,48
ОКТАГАМ® — р-р д/инф. 0,24
ИНТРАТЕКТ — р-р д/инф. 0,07
ИНТРАГЛОБИН — р-р для в/в введ. 0,02
И.Г. ВЕНА Н.И.В. — р-р д/инф. 0,02
ПРИВИДЖЕН — р-р д/инф. . . . . —

Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]
ПЕНТАГЛОБИН — р-р д/инф. 0,23

Интерлейкин-2 человека рекомбинантный
РОНКОЛЕЙКИН® — р-р д/инф. и п/к введ. 0,22

Интерферон альфа*
АЛЬФАФЕРОН — р-р д/ин. 0,04
ИНФЕРОН — лиоф. д/р-ра для в/м введ. 0,02

Интерферон альфа-2а
РОФЕРОН®-А — р-р для п/к введ. 0,10

Интерферон альфа-2b
ИНТРОН А® — р-р для в/в и п/к введ. 0,13

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный
РЕАФЕРОН-ЕС — лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим. 0,21
АЛЬТЕВИР® — р-р д/ин. 0,14
АЛЬФАРОНА — лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим. 0,06
РЕАЛЬДИРОН® — лиоф. д/р-ра для в/м и п/к введ. 0,05
ЛАЙФФЕРОН® — лиоф. д/р-ра для в/м, субконъюнкт. введ. и закап. в глаз, р-р для в/м, субконъюнкт. введ. и закап. в глаз 0,04

Интерферон гамма*
ИНГАРОН® — лиоф. д/р-ра для в/м и п/к введ., лиоф. д/р-ра для интраназ. введ. 0,11

Иринотекан*
КАМПТО® — конц. для р-ра д/инф. 0,02
ИРИНОТЕКАН МЕДАК — конц. для р-ра д/инф. 0,01
ИРИТЕН — конц. для р-ра д/инф. 0,01
ИРИНОТЕКАН-ТЕВА — конц. для р-ра д/инф. 0,01
ИРНОКАМ® — конц. для р-ра д/инф. 0,01
ИРИНОТЕЛ — конц. для р-ра д/инф. . . . . —

Итраконазол*
ОРУНГАЛ® — р-р для приема внутрь. 0,27

Ифосфамид*
ХОЛОКСАН — пор. для р-ра д/инф. 0,03

Йобенгуан [123I]
М-ЙОДБЕНЗИЛГУАНИДИН, 123-I — р-р для в/в введ. . . . . —

Йопромид*
УЛЬТРАВИСТ® — р-р д/ин. 0,07

Кабазитаксел*
ДЖЕВТАНА® — конц. для р-ра д/инф. 0,04

Каберголин*
ДОСТИНЕКС® — табл. . . . 1,03
АГАЛАТЕС — табл. 0,08

Кальция фолинат*
ЛЕЙКОВОРИН-ЛЭНС® — р-р для в/в и в/м введ. 0,07
ЛЕЙКОВОРИН-ТЕВА — р-р для в/в и в/м введ. 0,01

Капецитабин*
КСЕЛОДА® — табл. п.п.о. 0,24
ТУТАБИН — табл. п.п.о. 0,08

Карбоплатин*
КАРБОПЛАТИН-ТЕВА — пор. лиофилизир. д/р-ра для в/в введ. 0,01
КАРБОПЛАТИН-ЭБЕВЕ — конц. для р-ра д/инф. 0,01
КЕМОКАРБ — конц. для р-ра д/инф. 0,01

Кармустин*
БИКНУ™ — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,01

Кетопрофен*
КЕТОНАЛ® — капс., р-р для в/в и в/м введ., супп. рект., табл. п.п.о., табл. пролонг. 1,72
ОКИ — гран. д/р-ра для приема внутрь, супп. рект. 0,85
ФЛАМАКС® — капс., р-р для в/в и в/м введ. 0,65
АРТРОЗИЛЕН — капс., р-р для в/в и в/м введ., супп. рект. 0,38
ФЛЕКСЕН — капс., супп. рект. 0,28
КЕТОНАЛ® ДУО — капс. с модиф. высвоб. 0,24
ФЛАМАКС ФОРТЕ® — табл. п.п.о. 0,17
КЕТОПРОФЕН — капс., р-р для в/в и в/м введ., супп. рект. 0,07
КЕТОПРОФЕН ОРГАНИКА — капс., табл. п.п.о. 0,03

Кеторолак*
КЕТОРОЛ® — р-р для в/в и в/м введ., р-р для в/м введ., табл. п.п.о. 1,84
КЕТАНОВ® — р-р для в/м введ., табл. п.о., табл. п.п.о. 1,82
КЕТОРОЛАК — р-р для в/в и в/м введ., р-р для в/м введ., табл. п.о., табл. п.п.о. 0,22
ДОЛАК — р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. 0,19
КЕТОРОЛАК РОМФАРМ — р-р для в/в и в/м введ. 0,01

Кладрибин*
ВЕРО-КЛАДРИБИН — конц. для р-ра д/инф. 0,01

Клодроновая кислота*
БОНЕФОС® — капс., конц. д/р-ра для в/в введ., табл. п.п.о. 0,08
КЛОБИР — капс., конц. для р-ра д/инф. 0,01

Кодеин + Кофеин + Метамизол натрия* + Парацетамол* + Фенобарбитал*
СЕДАЛЬГИН-НЕО® — табл. 0,63
ПЕНТАЛГИН-ICN — табл. 0,17
СЕДАЛ-М® — табл. 0,16

Кодеин + Морфин + Носкапин + Папаверина гидрохлорид + Тебаин
ОМНОПОН — р-р для п/к введ. 0,09

Ланреотид*
СОМАТУЛИН® АУТОЖЕЛЬ® — гель для п/к введ. пролонг. 0,02
СОМАТУЛИН® — лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. 0,01

Лапатиниб*
ТАЙВЕРБ® — табл. п.п.о. 0,05

Левотироксин натрия*
L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛИН-ХЕМИ — табл. 0,96
ЭУТИРОКС® — табл. 0,66
L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛИН-ХЕМИ — табл. 0,17
L-ТИРОКСИН — табл. 0,06
L-ТИРОКСИН-АКРИ® — табл. 0,05
БАГОТИРОКС — табл. 0,04
L-ТИРОКСИН-ФАРМАК® — табл. 0,02
L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛИН-ХЕМИ — табл. 0,01
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛИН-ХЕМИ — табл. 0,01

Левотироксин натрия* + Лиотиронин*
НОВОТИРАЛ — табл. 0,06
ТИРЕОТОМ® — табл. 0,04

Левофлоксацин*
ЛЕВОЛЕТ® Р — табл. п.п.о. 0,38
ФЛЕКСИД® — табл. п.п.о. 0,22
ГЛЕВО — табл. п.п.о. 0,20
ЛЕВОФЛОКСАЦИН — табл. п.п.о. 0,14
ЭЛЕФЛОКС — табл. п.п.о. 0,10
ХАЙЛЕФЛОКС — табл. п.п.о. 0,08
РЕМЕДИА — табл. п.п.о. 0,05

Лейпрорелин*
ЭЛИГАРД — лиоф. д/р-ра для п/к введ. 0,10
ЛЮКРИН ДЕПО® — лиоф. д/сусп. для в/м и п/к введ. пролонг. 0,09

Леналидомид*
РЕВЛИМИД — капс. 0,08

Ленограстим*
ГРАНОЦИТ® 34 — лиоф. д/р-ра для в/в и п/к введ. 0,06

Летрозол*
ЛЕТРОЗОЛ-ТЕВА — табл. п.п.о. 0,12
ФЕМАРА — табл. п.о. 0,08
ЭТРУЗИЛ® — табл. п.п.о. 0,02
ЭКСТРАЗА — табл. 0,02
ЛЕТРОТЕРА — табл. п.о. . . . . —
ОРЕТА — табл. п.п.о. . . . . —
ЭСТРОЛЕТ® — табл. п.п.о. . . . . —

Линэстренол*
ОРГАМЕТРИЛ — табл. . . . 0,08

Липэгфилграстим*
ЛОНКВЕКС — р-р для п/к введ. . . . . —

Ломустин*
ЛОМУСТИН МЕДАК — капс. 0,03

Медроксипрогестерон*
ДЕПО-ПРОВЕРА® — сусп. для в/м введ. 0,09
МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОН-ЛЭНС — сусп. для в/м введ. . . . . —

Мелфалан*
АЛКЕРАН® — лиоф. д/р-ра для внутрисосуд. введ., табл. п.п.о. 0,10

Меркаптопурин*
ПУРИ-НЕТОЛ® — табл. . . . 0,08
МЕРКАПТОПУРИН — табл. 0,02

Меропенем*
МЕРОНЕМ® — пор. д/р-ра для в/в введ. 0,32

Месна*
УРОМИТЕКСАН® — р-р для в/в введ. 0,04

Метамизол натрия* + Питофенон* + Фенпивериния бромид*
СПАЗМАЛГОН® — табл. 0,67
СПАЗГАН™ — р-р д/ин., табл. 0,28
БРАЛ® — табл. 0,19
РЕВАЛГИН — р-р д/ин., табл. 0,17
СПАЗМАЛИН® — табл. . . . 0,11
ТРИГАН — р-р д/ин., табл. 0,05

Метилпреднизолон*
МЕТИПРЕД — лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. 0,53
СОЛУ-МЕДРОЛ® — лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,14
МЕДРОЛ® — табл. 0,09
ЛЕМОД® — лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. 0,01

Метионин*
МЕТИОНИН — табл. п.о. 0,19

Метоклопрамид*
ЦЕРУКАЛ® — р-р для в/в и в/м введ., табл. 1,56
МЕТОКЛОПРАМИД — р-р для в/в и в/м введ., р-р для приема внутрь, табл. 0,28
РЕГЛАН® — р-р для в/в и в/м введ., р-р для приема внутрь, табл. 0,08
ПЕРИНОРМ — р-р для в/в и в/м введ., р-р для приема внутрь, табл. 0,01

Метотрексат*
МЕТОДЖЕКТ® — р-р д/ин. 0,26
МЕТОТРЕКСАТ — конц. для р-ра д/инф., р-р д/ин., табл. 0,24
МЕТОТРЕКСАТ-ЭБЕВЕ — конц. для р-ра д/инф., р-р д/ин., табл. 0,21
ЭВЕТРЕКС — табл. 0,01

Метронидазол*
МЕТРОНИДАЗОЛ — р-р д/инф., табл. 0,90
ТРИХОПОЛ® — р-р д/инф., табл. 0,90
ФЛАГИЛ® — р-р д/инф. . . . 0,30
КЛИОН — р-р д/инф., табл. 0,09

МЕТРОНИДАЗОЛ НИКОМЕД — р-р д/инф., табл. 0,08
МЕТРОНИДАЗОЛ-АКОС — р-р д/инф., табл. 0,07
БАЦИМЕКС — р-р д/инф. 0,06

Митоксантрон*
МИТОКСАНТРОН — конц. д/р-ра для в/в и в/плевральн. введ. 0,02
ОНКОТРОН — конц. д/р-ра для в/в и в/плевральн. введ. 0,01

Митомицин*
ВЕРО-МИТОМИЦИН — лиоф. д/внутрисосуд. и в/полост. р-ра 0,03
МИТОМИЦИН-С КИОВА — пор. д/р-ра для в/сосуд. и в/полост. введения 0,01

Мифепристон*
ГИНЕПРИСТОН® — табл. 0,41
МИРОПРИСТОН® — табл. 0,40
МИФЕПРИСТОН — табл. 0,31
ЖЕНАЛЕ® — табл. 0,26
ГИНЕСТРИЛ® — табл. 0,18
ПЕНКРОФТОН® — табл. 0,07
МИФЕГИН — табл. 0,07

Натрия дезоксирибонуклеат
ДЕРИНАТ® — р-р для в/м введ. 1,97

Неларабин*
АТРИАНС — р-р д/инф. . . . 0,01

Нилотиниб*
ТАСИГНА® — капс. 0,04

Норэтистерон*
НОРКОЛУТ — табл. 0,19
ПРИМОЛЮТ®-НОР — табл. 0,09

Нуклеоспермат натрия
НУКЛЕОСПЕРМАТ НАТРИЯ — р-р для в/м и п/к введ. 0,02

Оксалиплатин*
ОКСАЛИПЛАТИН МЕДАК — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,05
ЭЛОКСАТИН® — конц. для р-ра д/инф. 0,04
ОКСАЛИПЛАТИН-ТЕВА — конц. для р-ра д/инф. 0,02
ЭКЗОРУМ — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,01
ОКСАЛИПЛАТИН-ЭБЕВЕ — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,01
ОКСИТАН — конц. для р-ра д/инф. 0,01
ГЕССЕДИЛ — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,01

Оксодигидроакридинилацетат натрия
НЕОВИР® — р-р для в/м введ. 0,19

Октреотид*
ОКТРЕОТИД — р-р для в/в и п/к введ. 0,22
САНДОСТАТИН — р-р для в/в и п/к введ. 0,13
ОКТРЕОТИД-ДЕПО — лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. 0,06
ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС — мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг. 0,04
ОКТРЕТЕКС® — р-р для инф. и п/к введ. 0,01

Омепразол*
ОМЕЗ® — капс. раствор./кишечн., лиоф. д/р-ра д/инф. 3,07
ОМЕПРАЗОЛ — капс., капс. раствор./кишечн. 0,62
УЛЬТОП® — капс. раствор./кишечн., лиоф. д/р-ра д/инф. 0,46
ОРТАНОЛ® — капс., капс. раствор./кишечн. 0,38
ЛОСЕК® — капс. раствор./кишечн., лиоф. д/р-ра д/инф. 0,31
ОМЕЗ® ИНСТА — пор. д/сусп. для приема внутрь 0,09
ОМЕПРАЗОЛ САНДОЗ® — капс. раствор./кишечн. 0,05
ЦИСАГАСТ — капс. 0,02

Ондансетрон*
ЗОФРАН® — р-р для в/в и в/м введ., сироп, супп. рект., табл. д/рассас., табл. п.о. 0,19
ЛАТРАН® — р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. 0,14
ОСЕТРОН® — р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о., табл. п.п.о. 0,05
ЭМЕСЕТ® — р-р для в/в и в/м введ., табл. п.п.о. 0,04
ЭМЕТРОН® — р-р для в/в и в/м введ., табл. п.п.о. 0,03

Офатумумаб*
АРЗЕРРА® — конц. для р-ра д/инф. 0,01

Паклитаксел*
ТАКСОЛ® — конц. для р-ра д/инф. 0,08
ПАКЛИТАКСЕЛ-ТЕВА — конц. для р-ра д/инф. 0,04
ПАКЛИТАКСЕЛ-ЭБЕВЕ — конц. для р-ра д/инф. 0,02
ПАКЛИТАКСЕЛ-ЛЭНС® — конц. для р-ра д/инф. 0,02
МИТОТАКС® — конц. для р-ра д/инф. 0,02
ИНТАКСЕЛ — конц. для р-ра д/инф. 0,01
ПАКСЕН® — конц. для р-ра д/инф. 0,01

Памидроновая кислота*
ПАМИДРОНАТ МЕДАК — конц. для р-ра д/инф. 0,04
ПОМЕГАРА — конц. для р-ра д/инф. 0,01

Панитумумаб*
ВЕКТИБИКС — конц. для р-ра д/инф. 0,04

Панкреатин
КРЕОН® 10000 — капс. раствор./кишечн. 1,98
КРЕОН® 25000 — капс. раствор./кишечн. 0,71
ПАНКРЕАТИН — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,52
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20000 — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,51
ЭРМИТАЛЬ® — капс. раствор./кишечн. 0,32
МЕЗИМ® ФОРТЕ 10000 — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,26
ПАНГРОЛ®10000 — капс. раствор./кишечн. 0,17
ПЕНЗИТАЛ — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,17
МИКРАЗИМ® — капс. раствор./кишечн. 0,15

ПАНГРОЛ® 25000 — капс. раствор./кишечн. 0,10
МЕЗИМ® 20000 — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,09
ГАСТЕНОРМ ФОРТЕ — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,07
КРЕОН® 40000 — капс. раствор./кишечн. 0,03
ГАСТЕНОРМ ФОРТЕ 10000 — табл. п.о. раствор./кишечн. 0,01

Парацетамол* + Трамадол*
ЗАЛДИАР — табл. п.о.. . . . 0,34

Парекоксиб*
ДИНАСТАТ — лиоф. д/р-ра д/ин. 0,01

Пеметрексед*
АЛИМТА® — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,04

Пентетреотид
ОКТРЕОТИД, 111 IN — лиоф. д/р-ра для в/в введ. . . . . —

Плериксафор*
МОЗОБАИЛ — р-р для п/к введ. 0,01

Позаконазол*
НОКСАФИЛ® — сусп. для приема внутрь. 0,04

Поливитамины + Минералы
СУПРАДИН® — табл. п.о., табл. шип. 0,52

Преднизолон*
ПРЕДНИЗОЛОН — р-р д/ин., табл. 0,72
ПРЕДНИЗОЛОН НИКОМЕД — табл. 0,08

Прогестерон*
УТРОЖЕСТАН® — капс. 0,19
ПРОЖЕСТОЖЕЛЬ — гель д/наружн. прим. 0,07

Прокарбазин*
НАТУЛАН — капс. 0,06

Прометазин*
ПИПОЛЬФЕН® — р-р для в/в и в/м введ., табл. п.о. 0,19

Пэгаспаргаза*
ОНКАСПАР — р-р для в/в и в/м введ. 0,02

Пэгфилграстим*
НЕУЛАСТИМ — р-р для п/к введ. 0,02

Ралтитрексид*
ТОМУДЕКС — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,01

Ритуксимаб*
МАБТЕРА® — конц. для р-ра д/инф. 0,38
АЦЕЛЛБИЯ® — конц. для р-ра д/инф. 0,01

Руксолитиниб*
ДЖАКАВИ — табл. 0,04

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

Сорафениб*
НЕКСАВАР® — табл. п.п.о. 0,10

Спиронолактон*
ВЕРОШПИРОН — капс., табл. 1,25
СПИРОНОЛАКТОН — табл. 0,10
АЛЬДАКТОН — табл. 0,06

Стронция хлорид [89Sr]
СТРОНЦИЯ ХЛОРИД, 89SR — р-р для в/в введ. . . . 0,01

Сунитиниб*
СУТЕНТ® — капс. 0,10

Такролимус*
ПРОГРАФ® — капс. 0,10
АДВАГРАФ® — капс. пролонг. 0,04

Тамоксифен*
ТАМОКСИФЕН — табл. 0,20
ТАМОКСИФЕН ГЕКСАЛ — табл. п.о. 0,06
ТАМОКСИФЕН-ЭБЕВЕ — табл. 0,03

Тегафур*
ФТОРАФУР® — капс. 0,06

Тегафур* + Урацил
УФТ™ — капс. . . . . —

Темозоломид*
ТЕМОДАЛ® — капс. 0,15

Темсиролимус*
ТОРИЗЕЛ — конц. для р-ра д/инф. 0,02

Тестостерон (смесь эфиров)
ОМНАДРЕН® 250 — р-р д/ин. масл. 0,56
СУСТАНОН-250 — р-р д/ин. масл. 0,51

Тиамазол*
ТИРОЗОЛ® — табл. п.п.о. 0,31

Тимуса экстракт
ТАКТИВИН® — р-р для п/к введ. 0,28

Топотекан*
ГИКАМТИН® — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,02

Торемифен*
ФАРЕСТОН — табл. 0,11

Трабектедин*
ЙОНДЕЛИС® — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,03

Трамадол*
ТРАМАДОЛ — р-р д/ин., табл. 0,33
ТРАМАЛ® — р-р д/ин. 0,31

Трастузумаб*
ГЕРЦЕПТИН® — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,29

Треосульфан
ТРЕОСУЛЬФАН МЕДАК — пор. для р-ра д/инф. 0,01

Третиноин*
ВЕСАНОИД — капс. 0,05

Триамцинолон*
КЕНАЛОГ® — табл. 0,28
ПОЛЬКОРТОЛОН — табл. 0,13

Триптореллин*
ДИФЕРЕЛИН® — лиоф. д/р-ра для п/к введ., лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. 0,47
ДЕКАПЕПТИЛ — р-р для п/к введ. 0,07
ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПО — лиоф. д/сусп. для в/м и п/к введ. пролонг. . . . 0,05

Трописетрон*
НАВОБАН® — капс., р-р для в/в введ. 0,03
ТРОПИНДОЛ — р-р для в/в введ. 0,02

Улипристал*
ЭСМИЯ® — табл. 0,70

Фактор некроза опухолей-тимозин альфа-1 рекомбинантный
РЕФНОТ® — лиоф. д/р-ра для п/к введ. 0,08

Фентанил*
ДЮРОГЕЗИК® — ТТС 0,17
ФЕНДИВИЯ™ — ТТС 0,06

ДЮРОГЕЗИК® МАТРИКС — ТТС 0,03

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. 0,03

ФЛУДАРАБИН-ТЕВА — конц. д/р-ра для в/в введ. 0,01

ВЕРО-ФЛУДАРАБИН — лиоф. д/р-ра для в/в введ. . . . . —

Флудезоксиглюкоза [18F]

ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА, 18 F — р-р для в/в введ. 0,01

Флуконазол*

ФЛЮКОСТАТ® — капс., р-р д/инф., р-р для в/в введ. 1,84

ДИФЛЮКАН® — капс., пор. д/сусп. для приема внутрь, р-р д/инф., р-р для в/в введ. 1,17

ФЛУКОНАЗОЛ — капс., р-р д/инф. 0,77

МИКОСИСТ® — капс., р-р д/инф. 0,43

МИКОМАКС® — капс., р-р д/инф. 0,10

ДИФЛАЗОН® — капс., р-р д/инф. 0,06

МИКОФЛЮКАН® — р-р д/инф., табл. 0,05

ФЛУКОНАЗОЛ САНДОЗ — капс. 0,02

Флутамид*

ФЛУТАМИД — табл. 0,09

ФЛУТАМИД САНДОЗ® — табл. 0,01

ФЛУЦИНОМ® — табл. 0,01

Фолиевая кислота*

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА — табл. 0,78

ФОЛАЦИН — табл. 0,12

Фолиниевая кислота*

НАТРИОФОЛИН МЕДАК — р-р для в/в введ. . . . 0,01

Фосфолипиды

ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н — капс. 3,22

ЭССЕНЦИАЛЕ® Н — р-р для в/в введ. 0,88

РЕЗАЛЮТ® ПРО — капс. 0,16

ФОСФОНЦИАЛЕ® — капс. 0,10

Фотемустин*

МЮСТОФОРАН® — пор. для р-ра д/ин. 0,02

Фторурацил*

5-ФТОРУРАЦИЛ-ЭБЕВЕ — р-р д/инф. концентрир. 0,08

ФТОРУРАЦИЛ-ЛЭНС® — р-р для в/сосуд. введ. 0,04

ФТОРУРАЦИЛ — р-р для в/сосуд. и в/полост. введ. 0,01

Фулвестрант*

ФАЗЛОДЕКС® — р-р для в/м введ. 0,07

Хлорамбуцил*

ЛЕЙКЕРАН® — табл. п.о. 0,14

Целекоксиб*

ЦЕЛЕБРЕКС® — капс. 0,76

Цетуксимаб*

ЭРБИТУКС® — р-р д/инф. 0,07

Цефотаксим*

ЦЕФОТАКСИМ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,43

КЛАФОРАН® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,36

ЦЕФАБОЛ® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,15

ЦЕФОСИН® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,08

ЦЕФОТАКСИМ САНДОЗ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,01

Цефтриаксон*

ЦЕФТРИАКСОН — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. 0,90

РОЦЕФИН® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. 0,24

АЗАРАН — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,08

ЛЕНДАЦИН® — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. 0,07

ФОРЦЕФ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,07

ЦЕФТРИАКСОН КАБИ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. 0,03

Цефуроксим*

ЦЕФУРОКСИМ КАБИ — пор. д/р-ра для в/в и в/м введ., пор. для р-ра д/инф. 0,02

Циклофосфамид*

ЭНДОКСАН — пор. д/р-ра для в/в введ., табл. п.с.о. 0,17

Ципрогептадин*

ПЕРИТОЛ® — сироп, табл. 0,11

Ципротерон*

АНДРОКУР® — табл. 0,18

АНДРОКУР® ДЕПО — р-р для в/м введ. масл. 0,03

ЦИПРОТЕРОН-ТЕВА — табл. 0,02

Цисплатин*

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

КЕМОПЛАТ — конц. для р-ра д/инф. 0,01

ПЛАТИДИАМ — конц. для р-ра д/инф. и внутрибрюшн. введ. . . . . —

Цитарабин*

ЦИТОЗАР® — р-р д/ин. 0,06

АЛЕКСАН — р-р д/ин. 0,02

Эверолимус*

АФИНИТОР® — табл. 0,09

Эксеместан*

АРОМАЗИН® — табл. п.о. 0,11

Элтромбопаг*

РЕВОЛЕЙД — табл. п.п.о. 0,09

Эпирубицин*

ЭПИРУБИЦИН-ЭБЕВЕ — конц. д/р-ра для в/в и в/полост. введ. 0,01

ВЕРО-ЭПИРУБИЦИН — лиоф. д/внутрисосуд. и внутрипузырн. введ. . . . . —
ЭПИСИНДАН® — лиоф. д/внутрисосуд. и внутрипузырн. введ. . . . . —

Эпоэтин альфа*
ЭРАЛЬФОН® — р-р для в/в и п/к введ. 0,14
ЭПРЕКС® — р-р для в/в и п/к введ. 0,09
ЭПОКРИН — р-р для в/в и п/к введ. 0,08
БИНОКРИТ® — р-р для в/в и п/к введ. 0,05

Эпоэтин бета*
РЕКОРМОН® — лиоф. д/р-ра для п/к введ., р-р для в/в и п/к введ. 0,12
ЭРИТРОПОЭТИН — р-р для в/в и п/к введ. 0,11
ЭПОСТИМ® — р-р для в/в и п/к введ. 0,06
ЭРИТРОСТИМ® — р-р для в/в и п/к введ. 0,05

Эрибулин*
ХАЛАВЕН — р-р для в/в введ. 0,05

Эрлотиниб*
ТАРЦЕВА® — табл. п.п.о. . . . 0,08

Эстрамустин*
ЭСТРАЦИТ® — пор. лиофилизир. д/р-ра д/ин. 0,01

Этопозид*
ЭТОПОЗИД — конц. для р-ра д/инф. 0,03
ЭТОПОЗИД-ЛЭНС® — конц. для р-ра д/инф. 0,01
ФИТОЗИД — конц. для р-ра д/инф. 0,01
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 Международной 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

C00-C14. Злокачественные новообразования губы, полости рта и глотки

C06. Злокачественное новообразование других и неуточненных отделов рта

СТОМАТИДИН®: р-р д/местн. прим. *(Представительство АО «Босналек»)* 244

C15-C26. Злокачественные новообразования органов пищеварения

C16. Злокачественное новообразование желудка

ТАКСОТЕР®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 253

C18. Злокачественное новообразование ободочной кишки

ЭЛОКСАТИН®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 334

C19. Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения

ЭЛОКСАТИН®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 334

C20. Злокачественное новообразование прямой кишки

ЭЛОКСАТИН®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 334

C22. Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков

НЕКСАВАР®: табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 198

C25. Злокачественное новообразование поджелудочной железы

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС: мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг *(Ф-Синтез ЗАО)* 207

ОКТРЕТЕКС®: р-р для инф. и п/к введ. *(Сотекс ФармФирма)* 216

C26. Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных органов пищеварения

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС: мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг *(Ф-Синтез ЗАО)* 207

ОКТРЕТЕКС®: р-р для инф. и п/к введ. *(Сотекс ФармФирма)* 216

ФИЛАХРОМИН® ФС: капс. *(Ф-Синтез ЗАО)* . . 299

C30-C39. Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки

C32. Злокачественное новообразование гортани

СТОМАТИДИН®: р-р д/местн. прим. *(Представительство АО «Босналек»)* 244

C34. Злокачественное новообразование бронхов и легкого

ТАКСОТЕР®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 253

C40-C41. Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей

C40. Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей (C40.9 Костей и суставных хрящей конечности неуточненной локалиации)

ДЕКСАЛГИН®: р-р для в/в и в/м введ. *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)* 119

ДЕКСАЛГИН® 25: табл. п.п.о. *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)* 124

C41. Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей других и неуточненных локализа-

ций (остеосаркома, рак остеогенный)

АКНОМИД Д®: р-р для в/в введ. и перфуз. *(Адиком ООО)* 44

C43-C44. Меланома и другие злокачественные новообразования кожи

C43. Злокачественная меланома кожи

МЮСТОФОРАН®: пор. для р-ра д/ин. *(Les Laboratoires Servier)* 194

C44. Другие злокачественные новообразования кожи (C44.9 Злокачественные новообразования кожи неуточненной области)

ФИЛАХРОМИН® ФС: капс. *(Ф-Синтез ЗАО)* . . 299

C45-C49. Злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей

C49. Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей

АКНОМИД Д®: р-р для в/в введ. и перфуз. *(Адиком ООО)* 44

C50. Злокачественные новообразования молочной железы

БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. *(Ф-Синтез ЗАО)*. 90

ТАКСОТЕР®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 253

C51-C58. Злокачественные новообразования женских половых органов

C56. Злокачественное новообразование яичника

АКНОМИД Д®: р-р для в/в введ. и перфуз. *(Адиком ООО)* 44

ТАКСОТЕР®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 253

ЭЛОКСАТИН®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*. . . . 334

C58. Злокачественное новообразование плаценты

АКНОМИД Д®: р-р для в/в введ. и перфуз. *(Адиком ООО)* 44

C60-C63. Злокачественные новообразования мужских половых органов

C61. Злокачественное новообразование предстательной железы

АНДРОКУР®: табл. *(Bayer Pharmaceuticals AG)*. 49

АНДРОКУР® ДЕПО: р-р для в/м введ. масл. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* . . . 49

БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. *(Ф-Синтез ЗАО)*. 90

ДЖЕВТАНА®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 129

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС: мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг *(Ф-Синтез ЗАО)*. 207

ТАКСОТЕР®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 253

C62. Злокачественное новообразование яичка

АКНОМИД Д®: р-р для в/в введ. и перфуз. *(Адиком ООО)* 44

C64-C68. Злокачественные новообразования мочевых путей

C64. Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки

АКНОМИД Д®: р-р для в/в введ. и перфуз. *(Адиком ООО)* 44

ИНЛИТА®: табл. п.п.о. *(Pfizer)* 146

НЕКСАВАР®: табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)*. 198

C69-C72. Злокачественные новообразования глаза, головного мозга и других отделов центральной нервной системы

C71. Злокачественное новообразование головного мозга

МЮСТОФОРАН®: пор. для р-ра д/ин. *(Les Laboratoires Servier)* 194

C73-C75. Злокачественные новообразования щитовидной железы и других эндокринных желез

C73. Злокачественное новообразование щитовидной железы

ЭУТИРОКС®: табл. *(МЕРК СЕРОНО)* 376

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

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС: мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг *(Ф-Синтез ЗАО)*. 207

ОКТРЕТЕКС®: р-р для инф. и п/к введ. *(Сотекс ФармФирма)* 216

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

C76. Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных ло-

кализаций (C76.0 Головы, лица и шеи)

ТАКСОТЕР®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 253

ЭРБИТУКС®: р-р д/инф. *(МЕРК СЕРОНО)* 353

C77. Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов

ТАКСОТЕР®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 253

C78. Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения (C78.0 Вторичное злокачественное новообразование легкого, C78.8 Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных органов пищеварения)

ТАКСОТЕР®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 253

ФИЛАХРОМИН® ФС: капс. *(Ф-Синтез ЗАО)* .. 299

ЭРБИТУКС®: р-р д/инф. *(МЕРК СЕРОНО)* 353

C79. Вторичное злокачественное новообразование других локализаций (C79.5 Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга, C79.6 Вторичное злокачественное новообразование яичника, C79.2 Вторичное злокачественное новообразование кожи, C79.8 Вторичное злокачественное новообразование других уточненных локализаций)

АНДРОКУР®: табл. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 49

БОНЕФОС®: капс.; конц. д/р-ра для в/в введ.; табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 76

ДЖЕВТАНА®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 129

НЕКСАВАР®: табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 198

РЕЗОКЛАСТИН ФС: конц. для р-ра д/инф. *(Ф-Синтез ЗАО)* 236

ТАКСОТЕР®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 253

ФИЛАХРОМИН® ФС: капс. *(Ф-Синтез ЗАО)* .. 299

ЭРБИТУКС®: р-р д/инф. *(МЕРК СЕРОНО)* 353

C80. Злокачественное новообразование без уточнения локализации

АКНОМИД Д®: р-р для в/в введ. и перфуз. *(Адиком ООО)* 44

БОНЕФОС®: капс.; конц. д/р-ра для в/в введ.; табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 76

ДИПЕПТИВЕН: конц. для р-ра д/инф. *(Фрезениус Каби ООО)* 142

КЕТОНАЛ®: р-р для в/в и в/м введ. *(Сандоз ЗАО)* 154

КЕТОНАЛ® ДУО: капс. с модиф. высвоб. *(Сандоз ЗАО)* 158

РЕЗОКЛАСТИН ФС: конц. для р-ра д/инф. *(Ф-Синтез ЗАО)* 236

ФЛАМАКС®: р-р для в/в и в/м введ. *(Сотекс ФармФирма)* 310

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

C82. Фолликулярная [нодулярная] неходжкинская лимфома

АЦЕЛЛБИЯ®: конц. для р-ра д/инф. *(Биокад)*... ... 62

C83. Диффузная неходжкинская лимфома

АЦЕЛЛБИЯ®: конц. для р-ра д/инф. *(Биокад)*... ... 62

C85. Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы (C85.1 В-клеточная лимфома неуточненная, C85.9 Неходжкинская лимфома неуточненного типа)

АЦЕЛЛБИЯ®: конц. для р-ра д/инф. *(Биокад)*... ... 62

МОЗОБАИЛ: р-р для п/к введ. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 186

ЭРАЛЬФОН®: р-р для в/в и п/к введ. *(Сотекс ФармФирма)* 342

C90. Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования

БОНЕФОС®: капс.; конц. д/р-ра для в/в введ.; табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 76

МОЗОБАИЛ: р-р для п/к введ. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 186

C91. Лимфоидный лейкоз [лимфолейкоз] (C91.0 Острый лимфобластный лейкоз)

АЦЕЛЛБИЯ®: конц. для р-ра д/инф. *(Биокад)*... ... 62

ФИЛАХРОМИН® ФС: капс. *(Ф-Синтез ЗАО)* .. 299

ЭРАЛЬФОН®: р-р для в/в и п/к введ. *(Сотекс ФармФирма)* 342

C92. Миелоидный лейкоз [миелолейкоз] (C92.1 Хронический миелоидный лейкоз, C92.9 Миелоидный лейкоз неуточненный)

РЕЗОКЛАСТИН ФС: конц. для р-ра д/инф. *(Ф-Синтез ЗАО)* 236

ФИЛАХРОМИН® ФС: капс. *(Ф-Синтез ЗАО)* . . 299

ЭРАЛЬФОН®: р-р для в/в и п/к введ. *(Сотекс ФармФирма)* 342

C96. Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (гематобластоз, гематосаркома) (C96.2 Злокачественная тучноклеточная опухоль)

ФИЛАХРОМИН® ФС: капс. *(Ф-Синтез ЗАО)* . . 299

C999*. Диагностика злокачественных новообразований

ГАДОВИСТ®: р-р для в/в введ. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 107

D00-D09. Новообразования in situ

D01. Карцинома in situ других и неуточненных органов пищеварения (D01.7 Других уточненных органов пищеварения, D01.4 Других и неуточненных частей кишечника)

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС: мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг *(Ф-Синтез ЗАО)* 207

ОКТРЕТЕКС®: р-р для инф. и п/к введ. *(Сотекс ФармФирма)* 216

D10-D36. Доброкачественные новообразования

D13. Доброкачественные новообразования других и неточно обозначенных органов пищеварения (D13.7 Островковых клеток поджелудочной железы)

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС: мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг *(Ф-Синтез ЗАО)* 207

ОКТРЕТЕКС®: р-р для инф. и п/к введ. *(Сотекс ФармФирма)* 216

D25. Лейомиома матки

БУСЕРЕЛИН ФСИНТЕЗ: спрей наз. доз. *(Ф-Синтез ЗАО)* 87

БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. *(Ф-Синтез ЗАО)* 90

ЭСМИЯ®: табл. *(Gedeon Richter)* 361

D26. Другие доброкачественные новообразования матки

БУСЕРЕЛИН ФСИНТЕЗ: спрей наз. доз. *(Ф-Синтез ЗАО)* 87

БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. *(Ф-Синтез ЗАО)* 90

ЭСТРО-ПАУЗА®: капс. *(Кобра ИнтерФарм)* . . 373

D34. Доброкачественное новообразование щитовидной железы

ТИРОЗОЛ®: табл. п.п.о. *(МЕРК СЕРОНО)* 272

D35. Доброкачественное новообразование других и неуточненных эндокринных желез (D35.2 Гипофиза)

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС: мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг *(Ф-Синтез ЗАО)* 207

ОКТРЕТЕКС®: р-р для инф. и п/к введ. *(Сотекс ФармФирма)* 216

D36. Доброкачественное новообразование других и неуточненных локализаций (атеромы нагноившиеся)

ХАЙЛЕФЛОКС: табл. п.п.о. *(HiGlance Laboratories Pvt. Ltd.)* 317

D37-D48. Новообразования неопределенного или неизвестного характера

D44. Новообразование неопределенного или неизвестного характера эндокринных желез (D44.3 Гипофиза, D44.8 Поражение более чем одной эндокринной железы)

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС: мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг *(Ф-Синтез ЗАО)* 207

ОКТРЕТЕКС®: р-р для инф. и п/к введ. *(Сотекс ФармФирма)* 216

ОМЕЗ®: капс. раствор./кишечн. *(Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)* 222

D46. Миелодиспластические синдромы

ФИЛАХРОМИН® ФС: капс. *Ф-Синтез ЗАО)* 299

D47. Другие новообразования неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47.1 Хроническая миелопролиферативная болезнь)

ФИЛАХРОМИН® ФС: капс. *(Ф-Синтез ЗАО)* 299

D48. Новообразование неопределенного или неизвестного характера других и неуточненных локализаций (D48.9 Новообразование неопределенного или неизвестного характера неуточненное)

ПИКНОГЕНОЛ-ЭКСТРА: капс. *(Кобра ИнтерФарм)* 225

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

D60-D64. Апластические и другие анемии

D63. Анемия при хронических болезнях, классифицированных в других рубриках

(D63.0 Анемия при новообразованиях (C00-D48+))

ЛИКФЕРР100®: р-р для в/в введ. *(Сотекс ФармФирма)* 163

МАЛЬТОФЕР®: капли для приема внутрь; р-р для в/м введ.; р-р для приема внутрь; сироп; табл. жев. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 169

ФЕРРУМ ЛЕК®: р-р для в/м введ.; сироп; табл. жев. *(Сандоз ЗАО)*. 293

ФОЛАЦИН: табл. *(Jadran Galenski Laboratorij)* . . 315

ЭРАЛЬФОН®: р-р для в/в и п/к введ. *(Сотекс ФармФирма)* 342

КЛАСС XIV. N00-N99. Болезни мочеполовой системы

N60-N64. Болезни молочной железы

N60. Доброкачественная дисплазия молочной железы (N60.1 Диффузная кистозная мастопатия)

ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)*. 100

ЭСТРО-ПАУЗА®: капс. *(Кобра ИнтерФарм)*. . . . 373

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: капс.; табл. *(Gedeon Richter)* 95

R50-R69. Общие симптомы и признаки

R64. Кахексия

СУППОРТАН: смесь д/энтеральн. питан. *(Фрезениус Каби ООО)* 246

СУППОРТАН НАПИТОК: напиток *(Фрезениус Каби ООО)* 246

КЛАСС XIX. S00-T98. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин

T36-T50. Отравление лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами

T45. Отравление препаратами преимущественно системного действия и гематологическими агентами, не классифицированное в других рубриках (T45.1.0* Интоксикация метотрексатом)

ФОЛАЦИН: табл. *(Jadran Galenski Laboratorij)*. 315

T80-T88. Осложнения хирургических и терапевтических вмешательств, не классифицированные в других рубриках

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)*. 119

ДЕКСАЛГИН® 25: табл. п.п.о. *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)*. . . . 124

КЕТОНАЛ®: р-р для в/в и в/м введ. *(Сандоз ЗАО)* . . 154

КЕТОНАЛ® ДУО: капс. с модиф. высвоб. *(Сандоз ЗАО)* 158

ФЛАМАКС®: р-р для в/в и в/м введ. *(Сотекс ФармФирма)* 310

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)* 107

Z40-Z54. Обращения в учреждения здравоохранения в связи с необходимостью проведения специфических процедур и получения медицинской помощи

Z51. Другие виды медицинской помощи (Z51.0 Курс радиотерапии, Z51.1 Химиотерапия по поводу новообразования)

БАКТИСТАТИН®: капс. *(STADA CIS)* 75

ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. *(Mucos Pharma GmbH & Co, KG)* 100

ГРАНОЦИТ® 34: лиоф. д/р-ра для в/в и п/к введ. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 114

МИКОСИСТ®: капс.; р-р д/инф. *(Gedeon Richter)* . . 179

ПИКНОГЕНОЛ-ЭКСТРА: капс. *(Кобра ИнтерФарм)* 225

ПОЛИОКСИДОНИЙ®: лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим.; супп. ваг./ректр. *(Петровакс фарм НПО)* 228

СУПРАДИН®: табл. п.о.; табл. шип. *(Bayer Consumer Care AG)* 249

ЭРАЛЬФОН®: р-р для в/в и п/к введ. *(Сотекс ФармФирма)* 342

ЭССЕНЦИАЛЕ® Н: р-р для в/в введ. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 369

ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н: капс. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 371

Z54. Период выздоровления

СУПРАДИН®: табл. п.о.; табл. шип. *(Bayer Consumer Care AG)* 249

ГЛАВА 2. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Азоксимера бромид (Azoximer bromide*)*

Синонимы

Полиоксидоний®: лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим., супп. ваг./ректр., табл. *(Петровакс фарм НПО)* 228

АКНОМИД Д® (AKNOMID D)

Дактиномицин* **119**

Адиком ООО (Россия)

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

СОСТАВ

Раствор для внутривенного введения и перфузии. . . . . 1 мл

активное вещество:

дактиномицин. . . . . 0,5 мг

вспомогательное вещество: реополиглюкин, 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоопухолевое, антибактериальное, противогрибковое.*

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 отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и противогрибковым действием, однако, вследствие высокой токсичности ($ЛД_{50}$ — 0,791), в качестве противомикробного средства не применяется. Кроме того, дактиномицин обладает иммунодепрессивной активностью.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При в/в введении препарат накапливается в 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 взрос-

лых в дозах от 0,7 до 1,5 мг/м^2 — 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;
- местнорецидивирующие или местнораспространенные сóлидные 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 мкг/кг или 400–600 мкг/м^2 в течение 5–7 дней. Обычно доза для взрослых составляет 500 мкг 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 мкг/кг/сут в/в в течение 5 дней. Существует альтернативный курс — общая доза 2500 мкг/м^2/нед 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 мкг/кг/сут в течение 5 дней в/в в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами в различных схемах лечения, также препарат назначается в дозе 45 мкг/кг в/в при опухоли Вильмса.

При саркоме Юинга препарат назначается в дозе 1,25 мг/м^2 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/м^2 в/в в 1-й день лечения в сочетании с циклофосфамидом, блеомицином, винбластином и цисплатином.

При трофобластических опухолях рекомендуемая 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 фолинатом, 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.о. 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 со́лидных 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/м^2/сут соответственно.

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

Препарат Акномид Д® можно также применять методом изолированной перфузии. Преимуществом метода является минимальное попадание препарата в другие регионы через системный 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 Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема. Имеются сообщения об эпидермолизе, 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 необходимо воздержаться от вакцинации живыми вирусными вакцинами.

Применение дактиномицина ослабляет эффект витамина К.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, диарея, стоматит, язвы ЖКТ, выраженное угнетение гемопоэза, 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 отмечаются гепатомегалия 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 методики 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 систематическое 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 на способность 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 автотранспортных средств и 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.

Акситиниб (Axitinib*)*

Синонимы

Инлита®: табл. п.п.о. *(Pfizer)* 146

Аминокислоты для парентерального питания (Aminoacids for parenteral nutrition)

Синонимы

Дипептивен: конц. для р-ра д/инф. *(Фрезениус Каби ООО)*. 142

АНДРОКУР® (ANDROCUR®)

АНДРОКУР® ДЕПО (ANDROCUR® DEPOT)

Ципротерон* **334**

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

✎ *Общее описание*

СОСТАВ

Андрокур®

Таблетки 10 мг . . . . . 1 табл.

активное вещество:
ципротерона ацетат,
микро 20 . . . . . 10 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 64,1 мг; крахмал кукурузный — 44 мг; поливидон 25000 — 1,35 мг; магния стеарат — 0,25 мг; кремния диоксид коллоидный микронизированный — 1 мг

Таблетки 50 мг . . . . . 1 табл.

активное вещество:
ципротерона ацетат,
микро 20 . . . . . 50 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 110,5 мг; крахмал кукурузный — 59,5 мг; поливидон 25000 — 2,5 мг; магния стеарат — 0,5 мг; диоксид кремния коллоидный безводный — 2 мг

Таблетки 100 мг . . . . . 1 табл.

активное вещество:
ципротерона ацетат,
микро 20 . . . . . 100 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 193 мг, крахмал кукурузный — 100 мг, повидон 25000 — 4 мг, магния стеарат — 3 мг

Андрокур® Депо

Раствор для внутримышечного введения масляный 100 мг/мл . . . . . 1 мл

активное вещество:
ципротерона ацетат . . . . . 100 мг

вспомогательные вещества: масло касторовое — 353,4 мг; бензилбензоат — 618, 6 мг

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

Андрокур® Депо

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Андрокур® (10 мг):* круглые от белого до светло-желтого цвета таблетки, 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 которого буквы «BV» — на другой.

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

Андрокур® Депо: прозрачная, от бесцветного до желтоватого цвета, жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиандрогенное, гестагенное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Андрокур®, 10 мг*

Андрокур® представляет собой гормональный антиандрогенный препарат.

табл. 50 мг, бл. 10, пач. картон. 2
Андрокур®

Конкурентное вытеснение андрогенов в органах-мишенях приводит к купированию симптомов при андрогензависимых состояниях, таких как патологический рост волос при гирсутизме, андрогенная алопеция и повышенная функция сальных желез при акне и себорее. Снижение концентрации андрогенов, обусловленное антигонадотропным действием ципротерона, обеспечивает дополнительный терапевтический эффект. Указанные изменения обратимы после отмены препарата. При комбинированном приеме с Диане®-35 происходит подавление функции яичников.

Системная токсичность

Имеющиеся результаты проведенных доклинических исследований токсичности при многократном применении препарата не предполагают какого-либо специфического риска для человека.

Эмбриотоксичность/тератогенность

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

Генотоксичность и канцерогенность

В ходе первого ряда доклинических исследований генотоксичности ципротерона были получены отрицательные результаты. Однако показана способность ципротерона образовывать соединения с ДНК, в т.ч. увеличивать активность репарации ДНК в клетках печени у разных видов животных и в свежеприготовленной культуре человеческих гепатоцитов.

Последствиями лечения ципротероном *in vivo* у самок крыс были более частая встречаемость фокальных, возможно предопухолевых, очагов в печени с измененным ферментным составом клеток и увеличение частоты мутаций у трансгенных по бактериальному гену крыс.

Клинический опыт и тщательно проведенные эпидемиологические исследования не подтверждают увеличения встречаемости опухолей печени у людей. Исследования на грызунах также не дают никаких указаний на специфичный онкогенный потенциал ципротерона. Однако необходимо учитывать, что половые гормоны могут индуцировать рост определенных гормонально зависимых тканей и опухолей.

Андрокур®, 50 и 100 мг
Андрокур® Депо

Препарат Андрокур® — это антиандрогенный гормональный препарат.

Ципротерон но конкурентному механизму угнетает действие андрогенов

на их органы-мишени, например защищает 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 специфичного 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 — 15β-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 через 3 ч. Снижение концентрации ципротерона носит двухфазный характер и происходит в течение 24–120 ч с конечным $T_{1/2}$ (43,9±12,8) ч. Общий клиренс ципротерона из сыворотки составляет (3,5±1,5) 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, вероятна кумуляция ципротерона в сыворотке, в 3 раза бóльшая при

применении повторных доз за один цикл лечения.

Метаболизм/биотрансформация. Ципротерон метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации. Основной метаболит в плазме крови — 15β-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±114,2) нг/мл в среднем через (2,8±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±9,7) ч. Общий клиренс ципротерона из сыворотки составляет (3,8±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, вероятна кумуляция ципротерона в сыворотке в 3 раза бóльшая при применении повторных доз за один цикл лечения.

Метаболизм/биотрансформация. Ципротерон метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации. Основной метаболит в плазме крови — 15β-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® Депо

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±1,1) дня. Общий клиренс ципротерона из сыворотки составляет (2,8±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. Основной метаболит в плазме крови — 15β-гидроксипроизводное. Первая фаза метаболизма катализируется преимущественно изоферментом цитохрома P450 CYP3A4.

Выведение. Небольшие количества выводятся с желчью в неизменном виде. Бóльшая 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 в ответ на другое лечение 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® Депо

- 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, тромбофлебит глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, цереброваскулярные 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; заболевания/состояния, требующие соблюдения мер предосторожности при применениии препарата Диане®-35.

Андрокур®, 50 и 100 мг

Андрокур® Депо

- 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 тромбоэмболия 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 индивидуального 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®Депо 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 Андрокур® принимают в сочетании с препаратом Диане®-35.

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

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

В упаковке каждая таблетка маркируется днем недели, в который она должна быть принята. Следует принимать по одной таблетке препарата Андрокур® и Диане®-35 в одно и то же время каждый день, запивая небольшим количеством воды. Необходимо следовать по направлению стрелки, пока все 15 табл. Андрокур® не будут приняты. В последующие 6 дней принимают только Диане®-35.

Когда через 21 день приема календарная упаковка препарата Диане®-35 закончится, следует 7-дневный перерыв в приеме таблеток, во время которого должно начаться менструальноподобное кровотечение.

После 7-дневного перерыва независимо от того, прекратилось ли менструальноподобное кровотечение или еще продолжается, прием таблеток возобновляют из следующих календарных упаковок Андрокур® и Диане®-35.

Если во время перерыва менструальноподобное кровотечение не наступило, что случается чрезвычайно редко, следует прервать лечение и не возобновлять прием таблеток до тех пор, пока не будет исключена беременность.

Прием пропущенных таблеток

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 внимание на особые замечания, касающиеся контрацептивной надежности, а также рекомендации по пропущенным таблеткам, которые включены в информацию о препарате Диане®-35. Если после данного цикла менструальноподобное кровотечение отсутствует, перед возобновлением приема таблеток следует исключить беременность.

Пропуск таблеток Андрокур® может привести к снижению терапевтического эффекта и вызвать менструальноподобное кровотечение. Пропущенную таблетку Андрокур® не принимают (т.е. не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную таблетку) и возобновляют прием препарата в обычное время вместе с препаратом Диане®-35.

Продолжительность лечения зависит от степени тяжести патологических признаков андрогенизации и их динамики во время лечения. Препараты необходимо принимать в течение нескольких месяцев. Терапевтический эффект при акне и себорее обычно проявляется быстрее, чем при гирсутизме и алопеции.

После достижения клинического улучшения следует попробовать продолжить лечение только препаратом Диане®-35.

Применение у определенных категорий пациенток

Детский и подростковый возраст. Изучение эффективности и безопасности в рамках клинических исследований с участием детей или подростков до 18 лет не проводилось.

Пожилой возраст. Препарат Андрокур® показан только женщинам репродуктивного возраста.

Печеночная недостаточность. Применение препарата Андрокур® противопоказано пациентам с заболеваниями печени.

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

Андрокур®, 50 и 100 мг

Антиандрогенная терапия неоперабельного рака предстательной железы: По 200–300 мг/сут (по 2 табл. Андрокура® 50 мг или по 1 табл. Андрокура® 100 мг 2–3 раза в день, длительно).

При улучшении состояния или достижении ремиссии не следует прерывать лечение или сокращать дозировку.

Для сокращения первоначального увеличения уровня андрогенов при терапии 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 рекомендованной изготовителем дозировке.

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).

Андрокур®, 50 мг

При повышенном половом влечении при сексуальных расстройствах. Как правило, лечение начинают с 1 табл. препарата Андрокур® 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 минимальной 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 рекомендуется сокращать на 1 табл., или лучше на 0,5 табл., с интервалом в несколько недель. Для достижения устойчивого терапевтического эффекта следует принимать препарат Андрокур® в течение длительного времени, по возможности с одновременным проведением психотерапии.

Применение у определенных категорий пациентов

Детский и подростковый возраст

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

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

Печеночная недостаточность. Применение препарата Андрокур® 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.

Андрокур® Депо

В/м, медленно, глубоко в мышцу.

Как и все масляные растворы Андрокур® 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 кислородом). 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 дозировку.

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 увеличивая интервалы между инъекциями.

Для достижения устойчивого терапевтического эффекта следует принимать 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.

Пожилой возраст. 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 исследований 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: депрессия, 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: напряжение, болезненность молочных желез, отсутствие овуляции, ациклические кровотечения или отсутствие менструальноподобных кровотечений, 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 внутрибрюшинному кровотечению и развитию тромбоэмболических процессов.

Нежелательные явления, о которых сообщалось при применении препарата Андрокур®, перечислены ниже. Частота определена как: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<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: редко — реакции гиперчувствительности.

Нарушения психики: часто — депрессия, подавленное настроение, чувство беспокойства (временно).

Со стороны сосудов: частота неизвестна — тромбоз и тромбоэмболии *' **

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 менингиомы***

* 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 нормативно-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 менингиом 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*

Но 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 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 пиоглитазон, росиглитазон) не изучалось и не фиксировалось.

При совместном применении высоких доз ципротерона с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), 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 необходим 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 учи-

тывать 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 смертельных исходом было отмечено у мужчин на поздней стадии рака предстательной железы. Токсичность зависит от дозы и обычно развивается через несколько месяцев после начала терапии. 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, если только гепатотоксичность не обусловлена иными причинами, например 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 злокачественные опухоли печени, которые могут приводить к угрожающим жизни внутрибрюшным кровотечениям. При жалобах на острую боль в верхней части живота, увеличении печени или при наличии признаков острого внутрибрюшного кровотечения дифференциальный диагноз следует проводить с учетом возможной опухоли печени.

Сообщалось о развитии менингиом (единичные и множественные) в связи с длительным (в течение нескольких лет) приемом препарата Андро-

кур® в дозе 25 мг и более. В случае выявления менингиомы у пациента, получающего лечение препаратом Андрокур®, прием данного препарата должен быть прекращен.

Сообщалось о возникновении тромбоэмболических осложнений у пациентов, принимающих препарат Андрокур®, хотя наличие причинно-следственной связи выявлено не было. У пациентов с предшествующими тромботическими/тромбоэмболическими заболеваниями артерий или вен (например тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда), с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе или на поздних стадиях злокачественных заболеваний риск возникновения тромбоэмболических осложнений повышен.

Во время лечения препаратом Андрокур® сообщалось о развитии анемии. Поэтому во время лечения препаратом Андрокур® следует регулярно проводить исследование периферической крови.

У больных сахарным диабетом может измениться потребность в пероральных гипогликемических средствах или инсулине. Пациенты с сахарным диабетом во время лечения препаратом Андрокур® должны находиться под наблюдением врача.

Применение препарата Андрокур® в высоких дозах иногда может сопровождаться одышкой. В подобных случаях при проведении дифференциального диагноза следует принимать во внимание известное стимулирующее действие прогестерона и синтетических гестагенов на дыхание, сопровождаемое гипокапнией и компенсаторным дыхательным алкалозом. Специальное лечение при этом симптомокомплексе не требуется.

Во время лечения препаратом Андрокур® необходимо регулярно проверять функцию коркового слоя надпочечников, т.к., исходя из доклинических данных, предполагается возможное подавление функции надпочечников в связи с кортикоидоподобным эффектом препарата Андрокур® в высоких дозах.

При лечении препаратом Андрокур® больных с повышенным половым влечением при сексуальных расстройствах прием алкоголя может приводить к снижению действия препарата.

Препарат Андрокур®, 50 мг содержит 110,5 мг лактозы в 1 таблетке, Андрокур®, 100 мг — 193 мг. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости молочного сахара, лактазной недостаточностью, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы должны применять данный препарат с осторожностью.

Препарат Андрокур® Депо, как и все дру-гие масляные растворы, следует вводить строго в/м и очень медленно. В некоторых случаях микроэмболия легочной артерии масляным раствором мо-жет 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 недомо-гание, повышенное потоотделение, голо-вокружение, парестезии или обморок). Эти реакции могут возникать во время или сра-зу же после инъекции и являются обрати-мыми. В таких случаях обычно использу-ют поддерживающую терапию (например ингаляция кислородом)

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 алюминие-

вом/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.

АЦЕЛЛБИЯ®

Ритуксимаб* **242**

Биокад (Россия)

конц. для р-ра д/инф. 10 мг/мл, фл. 10 мл, уп. контурн. яч. 2, пач. картон. 1
Ацеллбия®

СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий . . . . . 1 мл
активное вещество:
ритуксимаб . . . . . 10 мг
вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат — 7,35 мг; полисорбат 80 — 0,7 мг; натрия хлорид — 9 мг; хлористоводородная кислота — до pH 6,5; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная, от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоопухолевое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Активным компонентном препарата Ацеллбия® является ритуксимаб — химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей и экспрессируется более чем в 95% случаев при В-клеточных неходжкинских лимфомах. Экспрессированный на клетке CD20 после связывания с антителом не интернализуется и перестает поступать с клеточной мембраны во внеклеточное пространство. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена и поэтому не конкурирует за связывание с антителом.
Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплементзависимую цитотоксичность, антителозависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза.
Ритуксимаб повышает чувствительность линий В-клеточной лимфомы человека к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов *in vitro*.
Число В-клеток в периферической крови после первого введения препарата становится ниже нормы и начинает восстанавливаться у пациентов с гематологическими злокачественны-

ми заболеваниями через 6 мес, достигая нормальных значений через 12 мес после завершения терапии, однако продолжительность периода восстановления количества В-клеток может быть больше.

Антихимерные антитела выявлены у 1,1% обследованных больных с неходжкинской лимфомой.

Антимышиные антитела у обследованных больных не выявлены.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Неходжкинская лимфома*

По данным популяционного фармакокинетического анализа, у пациентов с неходжкинской лимфомой при однократном или многократном введении ритуксимаба в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией по схеме *CHOP* (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) неспецифический клиренс (Cl_1), специфический клиренс (Cl_2) (вероятно связанные с В-клетками или опухолевой нагрузкой) и V_d в плазме (V_{d1}) составляют 0,14 л/день, 0,59 л/день и 2,7 л соответственно.

Медиана терминального $T_{1/2}$ составляет 22 дня. Исходный уровень CD19-положительных клеток и размер опухолевого очага влияет на Cl_2 ритуксимаба, вводимого в/в в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю, в течение 4 нед.

Показатель Cl_2 выше у пациентов с более высоким уровнем CD19-положительных клеток или большим размером опухолевого очага. Индивидуальная вариабельность Cl_2 сохраняется и после коррекции размера опухолевого очага и уровня CD19-положительных клеток. Относительно небольшие изменения показателя V_{d1} зависят от величины площади поверхности тела (1,53–2,32 м^2) и химиотерапии по схеме *CHOP* и составляют 27,1 и 19% соответственно.

Возраст, пол, расовая принадлежность, общее состояние по шкале ВОЗ не влияют на фармакокинетику ритуксимаба. Таким образом, коррекция дозы ритуксимаба в зависимости от вышеперечисленных факторов значимо не влияет на фармакокинетическую вариабельность.

Средняя C_{max} возрастает после каждой инфузии: после первой инфузии составляет 243 мкг/мл, после четвертой инфузии — 486 мкг/мл, после восьмой — 550 мкг/мл. C_{min} и C_{max} препарата обратно пропорционально коррелируют с исходным числом CD19-положительных В-клеток и величиной опухолевой нагрузки.

При эффективном лечении медиана C_{ss} препарата выше. Медиана C_{ss} препарата выше у пациентов с гистологическими подтипами опухоли B, C и D (классификация *IWF*), чем с подтипом A. Следы ритуксимаба можно обнаружить в организме в течение 3–6 мес после последней инфузии.

Фармакокинетический профиль ритуксимаба (6 инфузий по 375 мг/м^2) в комбинации с 6 циклами химиотерапии *CHOP* был практически таким же, как и при монотерапии.

Хронический лимфолейкоз

Средняя C_{max} после 5-й инфузии ритуксимаба в дозе 500 мг/м^2 составляет 408 мкг/мл.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол. V_d и клиренс ритуксимаба с поправкой на площадь поверхности тела у мужчин несколько больше, чем у женщин, коррекция дозы ритуксимаба не требуется.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью. Фармакокинетические данные у больных с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

ПОКАЗАНИЯ

• неходжкинская лимфома:

- рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная, низкой степени злокачественности или фолликулярная;

- фолликулярная лимфома III–IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченых пациентов;
- фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию;
- CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная, в комбинации с химиотерапией по схеме *CHOP*;

• хронический лимфолейкоз:
- в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию;
- рецидивирующий или химиоустойчивый, в комбинации с химиотерапией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата Ацеллбия® или белкам мыши;
- острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: дыхательная недостаточность в анамнезе или опухолевая инфильтрация легких; число циркулирующих злокачественных клеток >25000/мкл или высокая опухолевая нагрузка; нейтропения (<1500/мкл), тромбоцитопения (<75000/мкл); хронические инфекции.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Уровень В-клеток у новорожденных при назначении препарата Ацеллбия® женщинам во время беременности не изучался.

У некоторых новорожденных, матери которых получали ритуксимаб во время беременности, наблюдались временное истощение пула В-клеток и лимфоцитопения. В связи с этим ритуксимаб не следует назначать беременным женщинам, если только возможные преимущества терапии не превышают потенциальный риск.

В период лечения и в течение 12 мес после окончания лечения препаратом Ацеллбия® женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции.

Неизвестно, выделяется ли препарат Ацеллбия® с грудным молоком. Препарат Ацеллбия® не следует применять в период кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Правила приготовления и хранения раствора*

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

Врач отвечает за приготовление, условия и время хранения готового раствора до его использования. Так как препарат Ацеллбия® не содержит консерванты, приготовленный раствор необходимо использовать немедленно. Приготовленный инфузионный раствор физически и химически стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С.

Приготовленный раствор препарата Ацеллбия® вводят только в/в, капельно, через отдельный катетер! Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя!

Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии 50 мг/ч, в дальнейшем ее можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч. Последующие

инфузии можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать ее на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

Коррекция дозы в ходе терапии

Снижать дозу Ацеллбии® не рекомендуется. Если препарат Ацеллбия® вводится в комбинации с химиотерапией, снижение дозы химиотерапевтических препаратов проводят в соответствии со стандартными рекомендациями.

Стандартный режим дозирования

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная

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

Первоначальная терапия:

- монотерапия у взрослых больных: 375 мг/м^2 1 раз в неделю, в течение 4 нед;
- в комбинации с химиотерапией по любой схеме: 375 мг/м^2 в первый день цикла химиотерапии после в/в введения ГКС в качестве компонента терапии, в течение:

а) 8 циклов (цикл 21 день) при схеме *R-CVP* (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон);

б) 8 циклов (цикл 28 дней) при схеме *R-MCP* (ритуксимаб, митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон);

в) 8 циклов (цикл 21 день) при схеме *R-CHOP* (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон); в случае достижения полной ремиссии после 4-го цикла возможно ограничиться 6 циклами;

г) 6 циклов (цикл 21 день) при схеме *R-CHVP-Interferon* (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, тенипозид, преднизолон + интерферон).

Повторное применение в случае рецидива (у пациентов, ответивших на первый курс терапии): 375 мг/м^2 1 раз в неделю, в течение 4 нед.

Поддерживающая терапия (после ответа на индукционную терапию):

- у ранее нелеченых пациентов: 375 мг/м^2 1 раз в 2 мес, не более 2 лет (12 инфузий). При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию ритуксимабом следует прекратить;
- при рецидивирующей или химиоустойчивой лимфоме: 375 мг/м^2 1 раз в 3 мес, не более 2 лет. При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Ацеллбия® следует прекратить.

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

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

В комбинации с химиотерапией по схеме *CHOP*: 375 мг/м^2 в первый день каждого цикла химиотерапии после в/в введения ГКС, 8 циклов. Другие компоненты схемы *CHOP* (циклофосфамид, доксорубицин и винкристин) вводят после введения препарата Ацеллбия®.

Хронический лимфолейкоз

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

В комбинации с химиотерапией (у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию, и при рецидивирующем/химиоустойчивом лим-

фолейкозе): 375 мг/м^2 в первый день первого цикла, затем — 500 мг/м^2 в первый день каждого последующего цикла, 6 циклов. Химиотерапию проводят после введения препарата Ацеллбия®.

Для снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли рекомендуется профилактическое обеспечение адекватной гидратации и введение урикостатиков за 48 ч до начала терапии. У пациентов с хроническим лимфолейкозом и уровнем лимфоцитов >25000/мкл рекомендуется в/в введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг за 1 ч до инфузии ритуксимаба для снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов.

Дозирование в особых случаях

Пожилой возраст. У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Для оценки частоты побочных реакций используются следующие критерии: очень часто (≥10%); часто (≥1% — <10%); нечасто (≥0,1% — <1%).

Ритуксимаб при терапии неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности или фолликулярной — монотерапия/поддерживающая терапия.

Сообщения о побочных реакциях поступали в течение 12 мес после монотерапии и до 1 мес после поддерживающей терапии ритуксимабом.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто — бактериальные и вирусные инфекции; часто — инфекции дыхательных путей*, пневмония*, сепсис, опоясывающий герпес*, инфекции, сопровождающиеся повышением температуры*, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто — лейкопения, нейтропения; часто — тромбоцитопения, анемия; нечасто — лимфаденопатия, нарушение свертываемости крови, транзиторная парциальная апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — ринит, бронхоспазм, кашель, респираторные заболевания, одышка, боли в грудной клетке; нечасто — гипоксия, нарушение функции легких, облитерирующий бронхиолит, бронхиальная астма.

Со стороны иммунной системы: очень часто — ангионевротический отек; часто — реакции гиперчувствительности.

Со стороны обмена веществ и питания: часто — гипергликемия, снижение веса, периферические отеки, отек лица, повышение активности ЛДГ, гипокальциемия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — головная боль, лихорадка, озноб, астения; часто — боли в очагах опухоли, гриппоподобный синдром, приливы, слабость; нечасто — боли в месте инъекции.

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота; часто — рвота, диарея, диспепсия, отсутствие аппетита, дисфагия, стоматит, запор, боли в животе, першение в горле; нечасто — увеличение живота.

Со стороны ССС: часто — понижение АД, повышение АД, ортостатическая гипотензия, тахикардия, аритмия, мерцание предсердий*, кардиальная патология*; нечасто — левожелудочковая сердечная недостаточность*, желудочковая и наджелудочковая тахикардия*, брадикардия, ишемия миокарда*, стенокардия*.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, парестезии, гипестезии, нарушение сна, чувство тревоги, возбуждение, вазодилатация; нечасто — извращение вкуса.

Нарушения психики: нечасто — нервозность, депрессия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — миалгия, артралгия,

мышечный гипертонус, боли в спине, боли в области шеи, боли.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — зуд, сыпь; часто — крапивница, повышенное потоотделение ночью, потливость, алопеция*.

Со стороны органа зрения: часто — нарушения слезоотделения, конъюнктивит.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто — боль и шум в ушах.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто — снижение уровня *IgG*.

* Частота указана только для побочных реакций ≥3-й степени тяжести в соответствии с критериями токсичности Национального института рака (*NCI-CTC*).

Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией (*R-CHOP*, *R-CVP*, *R-FC*) при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе

Ниже приведены тяжелые побочные реакции дополнительно к тем, которые наблюдались при монотерапии/поддерживающей терапии и/или встречающиеся с более высокой частотой.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто — бронхит; часто — острый бронхит, синусит, гепатит В* (обострение и первичная инфекция).

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто — нейтропения**, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения; часто — панцитопения, гранулоцитопения.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — алопеция; часто — кожные заболевания.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — утомляемость, озноб.

* Частота указана на основании наблюдений при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза по схеме *R-FC*.

** Длительная и/или отсроченная нейтропения наблюдалась после завершения терапии по схеме *R-FC* ранее нелеченых пациентов или у пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом.

Ниже приведены нежелательные явления, встречавшиеся при терапии ритуксимабом с одинаковой частотой (или реже) по сравнению с контрольной группой: гематотоксичность, нейтропенические инфекции, инфекции мочевыводящих путей, септический шок, суперинфекции легких, инфекция имплантатов, стафилококковая септицемия, слизистые выделения из носа, отек легких, сердечная недостаточность, нарушения чувствительности, венозный тромбоз, в т.ч. тромбоз глубоких вен конечностей, мукозит, отек нижних конечностей, снижение фракции выброса левого желудочка, повышение температуры, ухудшение общего самочувствия, бактериемия, полиорганная недостаточность, декомпенсация сахарного диабета.

Профиль безопасности ритуксимаба в комбинации с химиотерапией по схемам *MCP*, *CHVP-IFN* не отличается от такового при комбинации препарата с *CVP*, *CHOP* или *FC* в соответствующих популяциях

Инфузионные реакции

Монотерапия ритуксимабом (в течение 4 нед)

Более чем у 50% пациентов наблюдались явления, напоминающие инфузионные реакции, наиболее часто — при первых инфузиях. Инфузионные реакции включают озноб, дрожь, слабость, одышку, тошноту, сыпь, приливы, снижение АД, лихорадку, зуд, крапивницу, ощущение раздражения языка или отек гортани (ангионевротический отек), ринит, рвоту, боли в очагах опухоли, головную боль, бронхоспазм. Сообщалось о развитии признаков синдрома лизиса опухоли.

Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: *R-CVP* — при неходжкинской лимфоме; *R-CHOP* — при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; *R-FC* — при хроническом лимфолейкозе

Инфузионные реакции 3-й и 4-й степени тяжести во время инфузии или в течение 24 ч после инфузии ритуксимаба отмечались во время первого цикла химиотерапии у 12% больных. Частота инфузионных реакций уменьшалась с каждым последующим циклом и к 8-му циклу химиотерапии частота инфузионных реакций уменьшилась до менее 1%. Инфузионные реакции дополнительно к указанным выше (при монотерапии ритуксимабом) включали: диспепсию, сыпь, повышение АД, тахикардию, признаки синдрома лизиса опухоли, в отдельных случаях — инфаркт миокарда, фибрилляцию предсердий, отек легких и острую обратимую тромбоцитопению.

Инфекции

Монотерапия ритуксимабом (в течение 4 нед)

Ритуксимаб вызывает истощение пула В-клеток у 70–80% больных и снижение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке у небольшого числа пациентов. Бактериальные, вирусные, грибковые инфекции и инфекции без уточненной этиологии (все, независимо от причины) развиваются у 30,3% пациентов. Тяжелые инфекции (3-й и 4-й степени тяжести), включая сепсис, отмечены у 3,9% пациентов.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

При терапии ритуксимабом наблюдалось увеличение общей частоты инфекций, в т.ч. инфекций 3 — 4-й степени тяжести. Не наблюдалось увеличения случаев инфекционных осложнений при поддерживающей терапии продолжительностью 2 года.

Зарегистрированы случаи прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии *(PML)* с фатальным исходом у пациентов с неходжкинской лимфомой после прогрессирования заболевания и повторного лечения.

Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: *R-CVP* — при неходжкинской лимфоме; *R-CHOP* — при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; *R-FC* — при хроническом лимфолейкозе

При терапии ритуксимабом по схеме *R-CVP* не наблюдалось увеличение частоты инфекций или инвазий.

Наиболее частыми были инфекции верхних дыхательных путей (12,3% в группе *R-CVP*). Серьезные инфекции наблюдались у 4,3% пациентов, получавших химиотерапию по схеме *R-CVP*; угрожающие жизни инфекции не зарегистрированы. Доля больных с инфекциями 2–4-й степени тяжести и/или фебрильной нейтропенией в группе *R-CHOP* составила 55,4%. Суммарная частота инфекций 2–4-й степени тяжести в группе *R-CHOP* составила 45,5%. Частота грибковых инфекций 2–4-й степени тяжести в группе *R-CHOP* была выше, чем в группе *CHOP*, за счет более высокой частоты локальных кандидозов и составила 4,5%. Частота герпетической инфекции 2–4-й степени тяжести была выше в группе *R-CHOP*, чем в группе *CHOP* и составила 4,5%.

У пациентов с хроническим лимфолейкозом частота гепатита В (обострение и первичная инфекция) 3–4-й степени тяжести в группе *R-FC* составила 2%.

Со стороны системы крови

Монотерапия ритуксимабом (в течении 4 нед)

Тяжелая тромбоцитопения (3-й и 4-й степень тяжести) отмечена у 1,7% больных, тяжелая нейтропения — у 4,2% больных и анемия тяжелой степени тяжести (3-й и 4-й степень тяжести) — у 1,1% больных.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

Лейкопения (3-й и 4-й степени тяжести) наблюдалась у 5% больных, а

нейтропения (3-й и 4-й степени тяжести) — у 10% пациентов, получавших ритуксимаб. Частота возникновения тромбоцитопении (3–4-й степени тяжести) была низкой и составила <1%.

Приблизительно 50% пациентов, в отношении которых имелись данные по восстановлению числа В-клеток, после завершения индукционной терапии ритуксимабом потребовалось 12 мес и более для восстановления числа В-клеток до нормального уровня.

Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: *R-CVP* — при неходжкинской лимфоме; *R-CHOP* — при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; *R-FC* — при хроническом лимфолейкозе

Тяжелая нейтропения и лейкопения: у пациентов, получавших ритуксимаб в комбинации с химиотерапией, лейкопения 3-й и 4-й степени тяжести отмечались чаще по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. Частота тяжелой лейкопении составила 88% — у пациентов, получавших *R-CHOP*, и 23% — у пациентов, получавших *R-FC*. Частота тяжелой нейтропении составила 24% — в группе *R-CVP*, 97% — в группе *R-CHOP* и 30% — в группе *R-FC* при ранее нелеченном хроническом лимфолейкозе. Более высокая частота нейтропении у пациентов, получавших ритуксимаб и химиотерапию, не была ассоциирована с повышением частоты инфекций и инвазий по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. У пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом после проведения терапии по схеме *R-FC* в отдельных случаях нейтропения характеризовалась длительным течением и более поздними сроками манифестации.

Тяжелая анемия и тромбоцитопения (3-й и 4-й степени тяжести): значимой разницы в частоте анемии 3-й и 4-й степени тяжести в группах не было. В группе *R-FC* при первой линии терапии хронического лимфолейкоза анемия 3-й и 4-й степени тяжести встречалась у 4% пациентов, тромбоцитопения 3-й и 4-й степени тяжести — у 7% пациентов. В группе *R-FC* при рецидивирующем или хроническом лимфолейкозе анемия 3-й и 4-й степени тяжести встречалась у 12% пациентов, тромбоцитопения 3-й и 4-й степени тяжести — у 11% пациентов.

Со стороны ССС

Монотерапия ритуксимабом (в течение 4 нед)

Побочные эффекты со стороны ССС отмечены у 18,8%. Наиболее часто встречаются повышение и понижение АД. В единичных случаях наблюдалось нарушение сердечного ритма 3-й и 4-й степени тяжести (включая, желудочковую и суправентрикулярную тахикардию) и стенокардия.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

Частота сердечно-сосудистых нарушений 3-й и 4-й степени тяжести была сходной у больных, получавших ритуксимаб и не получавших его. Серьезные сердечно-сосудистые нарушения возникали у менее 1% больных, не получавших ритуксимаб, и у 3% больных, получавших препарат (мерцательная аритмия — у 1%, инфаркт миокарда — у 1%, левожелудочковая недостаточность — у <1%, ишемия миокарда — у <1%).

Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: *R-CVP* — при неходжкинской лимфоме; *R-CHOP* — при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; *R-FC* — при хроническом лимфолейкозе

Частота нарушений сердечного ритма 3-й и 4-й степени тяжести, главным образом суправентрикулярных

аритмий (тахикардия, трепетание и мерцание предсердий), в группе *R-CHOP* была выше и составила 6,9%. Все аритмии развивались либо в связи с инфузией ритуксимаба, либо были связаны с такими предрасполагающими состояниями, как лихорадка, инфекция, острый инфаркт миокарда или сопутствующими заболеваниями дыхательной системы и ССС. Группы *R-CHOP* и *CHOP* не различались между собой по частоте других кардиологических нежелательных явлений 3-й и 4-й степени тяжести, включая сердечную недостаточность, заболевания миокарда и манифестацию ИБС.

Общая частота сердечно-сосудистых нарушений 3-й и 4-й степени тяжести была низкой как при первой линии терапии хронического лимфолейкоза (4% в группе *R-FC*), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (4% в группе *R-FC*).

Нервная система

Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: *R-CVP* при неходжкинской лимфоме; *R-CHOP* при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; *R-FC* при хроническом лимфолейкозе

У больных (2%) из группы *R-CHOP* с сердечно-сосудистыми факторами риска развились тромбоэмболические нарушения мозгового кровообращения в ходе первого цикла терапии, в отличие от пациентов в группе *CHOP*, у которых нарушения мозгового кровообращения развились в период наблюдения без лечения. Разница между группами в частоте других тромбоэмболий отсутствовала.

Общая частота неврологических нарушений 3-й и 4-й степени тяжести была низкой как при первой линии терапии хронического лимфолейкоза (4% в группе *R-FC*), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (3% в группе *R-FC*).

Концентрация IgG

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

После индукционной терапии концентрация *IgG* была ниже нижней границы нормы (<7 г/л) в группе, получавшей ритуксимаб, и в группе, не получавшей препарат. В группе, не получавшей ритуксимаб, медиана уровня *IgG* последовательно увеличилась и превысила нижнюю границу нормы, в то время как медиана уровня *IgG* не изменилась в группе, получавшей ритуксимаб. У 60% пациентов, получавших ритуксимаб в течение 2 лет, уровень *IgG* оставался ниже нижней границы. В группе без терапии ритуксимабом через 2 года уровень *IgG* остался ниже нижней границы у 36% пациентов.

Особые категории больных

Монотерапия ритуксимабом (в течение 4 нед)

Пожилой возраст (≥65 лет): частота и степень тяжести всех нежелательных реакций и нежелательных реакций 3-й и 4-й степени тяжести не отличается от таковой у более молодых пациентов.

Комбинированная терапия

Пожилой возраст (от 65 лет и старше): при первой линии терапии, а также при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза частота побочных эффектов 3-й и 4-й степени тяжести со стороны системы крови и лимфатической системы была выше по сравнению с более молодыми пациентами.

Высокая опухолевая нагрузка (диаметр одиночных очагов более 10 см): повышена частота нежелательных реакций 3-й и 4-й степени тяжести.

Повторная терапия: частота и степень тяжести нежелательных реакций не отличается от таковых при проведении первоначальной терапии.

Сведения о пострегистрационном применении ритуксимаба при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе

Со стороны ССС: тяжелые сердечно-сосудистые явления, ассоциированные с инфузионными реакциями, такие как сердечная недостаточность и инфаркт миокарда, в основном у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и/или получающих цитотоксическую химиотерапию; очень редко — васкулит, преимущественно кожный (лейкоцитокластический).

Со стороны органов дыхания: дыхательная недостаточность и легочные инфильтраты, обусловленные инфузионными реакциями; помимо нежелательных явлений со стороны легких, обусловленных инфузионными реакциями, наблюдалась интерстициальная болезнь легких, в ряде случаев с фатальным исходом.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: обратимая острая тромбоцитопения, ассоциированная с инфузионными реакциями.

Со стороны кожи и ее придатков: редко — тяжелые буллезные реакции, токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом.

Со стороны нервной системы: редко — невропатия черепно-мозговых нервов в сочетании с периферической невропатией или без нее (выраженное снижение остроты зрения, слуха, поражение других органов чувств, парез лицевого нерва) в различные периоды терапии вплоть до нескольких месяцев после завершения курса лечения ритуксимабом. У больных, получивших лечение ритуксимабом, наблюдались случаи обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (*PRES*)/синдрома обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (*PRLS*). Симптоматика включала нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или нет повышением АД. Подтвердить диагноз *PRES/PRLS* можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях больные имели факторы риска развития *PRES/PRLS*, такие как основное заболевание, гипертония, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Со стороны организма в целом, реакции в месте введения: редко — сывороточная болезнь.

Инфекции: реактивация вирусного гепатита В (в большинстве случаев при комбинации ритуксимаба и цитотоксической химиотерапии); а также другие тяжелые вирусные инфекции (первичная инфекция, реактивация вируса или обострение), некоторые из которых сопровождались летальным исходом, вызванные цитомегаловирусом, *Varicella zoster*, *Herpes simplex*, полиомавирусом *JC* (*PML*), вирусом гепатита С.

Со стороны ЖКТ: перфорация желудка и/или кишечника (возможно с летальным исходом) при комбинации ритуксимаба с химиотерапией при неходжкинской лимфоме.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: редко — нейтропения, возникавшая через 4 нед после последнего введения ритуксимаба; преходящее повышение уровня *IgM* у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема с последующим возвращением к его исходному значению через 4 мес.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Данные о лекарственных взаимодействиях ритуксимаба ограничены.

У пациентов с хроническим лимфолейкозом при одновременном применении ритуксимаба, флударабина и циклофосфамида фармакокинетические показатели не изменяются.

Отсутствуют данные клинических исследований о наличии синергиче-

ского эффекта при применении препарата Ацеллбия® в комбинации с химиотерапией.

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

При введении препарата Ацеллбия® могут использоваться ПВХ или ПЭ инфузионные системы или пакеты в силу совместимости материала с препаратом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки у человека не наблюдались.

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат Ацеллбия® вводят под тщательным наблюдением онколога или гематолога при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий.

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

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

Продолжение терапии после полного исчезновения симптомов редко сопровождается повторным развитием тяжелых инфузионных реакций.

В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности при в/в введении белковых препаратов необходимо иметь средства для их купирования: адреналин, антигистаминные и ГКС.

Побочное действие со стороны легких. Гипоксия, легочные инфильтраты и острая дыхательная недостаточность. Некоторым из этих явлений предшествовали тяжелый бронхоспазм и одышка. Возможно нарастание симптоматики со временем или клиническое ухудшение после первоначального улучшения. Больных с легочной симптоматикой или другими тяжелыми инфузионными реакциями следует тщательно наблюдать до полного разрешения симптомов.

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

Синдром быстрого лизиса опухоли. Ритуксимаб опосредует быстрый лизис доброкачественных или злокачественных CD20-положительных клеток. Синдром лизиса опухоли возможен после первой инфузии ритуксимаба у больных с большим числом циркулирующих злокачественных лимфоцитов. Синдром лизиса опухоли включает: гиперурикемию, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперфосфатемию, острую почечную недостаточность, повышение уровня ЛДГ. Больные из группы риска (больные с высокой опухолевой нагрузкой или большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25000/мкл), например с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны) нуждаются в тщательном врачебном наблюдении и проведении регулярного лабораторного обследования. При развитии симптомов быстрого лизиса опухоли проводят соответствующую терапию.

После полного купирования симптомов в ограниченном числе случаев терапию ритуксимабом продолжали в сочетании с профилактикой синдрома быстрого лизиса опухоли.

Больным с большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25000/мкл) или высокой опухолевой нагрузкой (например с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны), у которых риск чрезвычайно тяжелых инфузионных реакций может быть особенно высок, препарат Ацеллбия® следует назначать с крайней осторожностью, под тщательным наблюдением. Первую инфузию препарата таким больным следует вводить с меньшей скоростью или разделить дозу препарата на два дня во время первого цикла терапии и в каждые последующие циклы, если число циркулирующих злокачественных клеток сохраняется >25000/мкл.

Побочное действие со стороны ССС. В процессе инфузии требуется тщательное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе в связи с возможностью развития стенокардии, аритмии (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда. Из-за возможности развития гипотензии не менее чем за 12 ч до инфузии ритуксимаба следует отменить антигипертензивные ЛС.

Контроль форменных элементов крови. Хотя монотерапия ритуксимабом не оказывает миелосупрессивное действие, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата при нейтропении менее 1500/мкл и/или тромбоцитопении менее 75000/мкл, поскольку опыт его клинического применения у таких больных ограничен. Ритуксимаб применялся у пациентов после аутологичной пересадки костного мозга и в других группах риска с возможным нарушением функции костного мозга, не вызывая явлений миелотоксичности. В ходе лечения необходимо регулярно определять развернутый анализ периферической крови, включая подсчет количества тромбоцитов в соответствии с рутинной практикой.

Инфекции. Препарат Ацеллбия® не следует назначать пациентам с тяжелой острой инфекцией.

Гепатит В. При назначении комбинации ритуксимаба с химиотерапией отмечались обострение гепатита В или фульминантный гепатит (в т.ч. с фатальным исходом). Предрасполагающие факторы включали как стадию основного заболевания, так и цитотоксическую химиотерапию.

Перед назначением препарата Ацеллбия® всем пациентам следует пройти скрининг на гепатит В в соответствии с местными рекомендациями. Препарат Ацеллбия® не следует применять у пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед применением ритуксимаба; в отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (*PML*). При применении ритуксимаба у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом наблюдались случаи *PML*. Большинство пациентов получали ритуксимаб в сочетании с химиотерапией или в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. При возникновении неврологических симптомов у таких больных необходимо провести дифференциальную диагностику для исключения *PML* и консультацию невролога.

Кожные реакции. Зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций, как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с фатальным исходом. При выявлении подобных реакций препарат Ацеллбия® следует отменить. Вопрос о возобновлении применения ритуксимаба должен решаться индивидуально с учетом соотношения пользы и риска для каждого конкретного пациента.

Иммунизация. Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами после лечения ритуксимабом не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. У пациентов с рецидивирующей неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного анатоксина и KHL-неоантигена (KHL — гемоцианин моллюска фиссурелии) по сравнению с пациентами, не получавшими ритуксимаб (16 против 81% и 4 против 69% (критерий оценки — более чем 2-кратное повышение титра антител) соответственно). Однако средняя величина титра антител к набору антигенов (*Strep tococcus pneumonia*, *Influenza A*, паротит, краснуха, ветряная оспа) не изменялся как минимум в течение 6 мес после терапии ритуксимабом (при сравнении с титром антител до лечения).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Влияет ли препарат Ацеллбия® на способность к управлению транспортными средствами и работу с машинами и механизмами — неизвестно.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл.*

По 10 мл, 30 мл или 50 мл препарата во флаконах бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные резиновыми пробками с обкаткой алюминиевыми колпачками.

По 2 фл. (по 10 мл препарата) в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ. По 1 контурной ячейковой упаковке помещают в пачку из картона.

По 1 фл. (по 30 мл или 50 мл препарата) помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

БАКТИСТАТИН®

STADA CIS (Россия)

капс. 0,5 г, бл. 10, пач. карт. 2
Бактистатин®

СОСТАВ

БАД **Капсулы . . . . . 1 капс.**
активные и 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 аэросил . . . . . 5 мг

ХАРАКТЕРИСТИКА. Биологически активная добавка к пище — комплекс трех природных компонентов, усиливающих действие друг друга. Соединяет в себе свойства энтеросорбента и активных метаболитов *Bacillus subtilis*.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. Благодаря своему составу, Бактистатин® обладает дезинтоксикационными свойствами, иммуномодулирующим действием, способствует биоочистке, нормализации микрофлоры и восстановлению эндоэкологии кишечника.

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. Бактистатин® — уникальный запатентованный комплекс усиливающих действие друг друга природных компонентов: пробиотика, пребиотика и сорбента.

Пробиотический компонент — стерилизованная высушенная бесклеточная 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;
- нормализует перистальтику кишечника, уменьшает вздутие и спазмы;
- способствует нормализации всех видов обмена веществ: жирового, белкового и углеводного;
- является источником широкого спектра необходимых микроэлементов.

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, синдроме раздраженного кишечника, кишечных инфекциях, после лучевой и химиотерапии;
- аллергические и дерматологические заболевания в составе комплексной терапии (аллергический дерматит, нейродермит, псориаз, микозы);
- отравления токсинами, солями тяжелых металлов, радионуклеидами в составе комбинированной терапии;
- абстинентный синдром;
- синдром «диарея путешественника»;
- стрессовые состояния и восстановительная терапия после перенесенных инфекционно-воспалительных заболеваний.

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 — 2–3 нед.

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 (Bemiparin sodium*)*

Синонимы

Цибор® 2500: р-р для п/к введ. *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)* 323
Цибор® 3500: р-р для п/к введ. *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)* 328

БОНЕФОС® (BONEFOS®)

Клодроновая кислота* **162**

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

капс. 400 мг, фл. ПЭ или пластик. 100, пач. картон. 1
Бонефос®

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 (Е172) — 24–28%; вода очищенная — 13–18%

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения . . . . 1 мл

активное вещество:

динатрия клодроната тетрагидрат . . . . . 75 мг

(эквивалентно динатрия клодронату безводному — 60 мг)

вспомогательные вещества: натрия гидроксид до pH 5; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Твердые желатиновые капсулы светло-желтого цвета; на крышечке черными чернилами нанесена маркировка «BONEFOS».

Содержимое капсул — почти белый частично гранулированный порошок. Прозрачный бесцветный, без видимых частиц раствор.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ингибирующее костную резорбцию.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Клодроновая кислота относится к группе бисфосфонатов и является аналогом естественного пирофосфата. Бисфосфонаты обладают высоким сродством к минеральным компонентам костной ткани. Основным механизмом действия клодроновой кислоты является подавление активности остеокластов и уменьшение опосредованной ими резорбции костной ткани.

Способность клодроновой кислоты ингибировать резорбцию костной ткани у людей была подтверждена в процессе гистологических, кинетических 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 мочой. *In vitro* бисфосфонаты тормозят преципитацию фосфата кальция, блокируют его трансформации в гидроксиапатит, 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%. C_{max} в сыворотке крови после приема внутрь одной дозы препарата достигается через 30 мин. Благодаря выраженному сродству клодроновой кислоты к кальцию и другим двухвалентным катионам, всасывание клодроновой кислоты значительно снижается при приеме препарата с пи-

щей 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 почечного 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 (Cl 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 рекомендуется 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. 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 времени.

Дозу препарата Бонефос® следует уменьшать в соответствии со следующими рекомендациями: при Cl 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 Cl креатинина <10 мл/мин применение препарата противопоказано.

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.

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 амп. 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 амп. объемом 5 мл (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 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 Cl креатинина 50–80 мл/мин доза должна быть сокращена на 25%, при Cl креатинина 12–50 мл/мин — на 25–50% и при Cl креатинина <12 мл/мин — на 50%.

Ввиду отсутствия данных по фармакокинетике и безопасности следует избегать применения препарата Бонефос® у больных с почечной недостаточностью с Cl 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 клодроновая кислота плохо выводится из системного 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 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 Бонефос®. Частота возникновения побочных эффектов определена как: часто (≥1% и <10% — 1/100 назначений); редко (≥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 бисфосфонатом. Случаи возникновения эписклерита 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 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 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 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 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 раствор 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, а также контролировать функцию почек и содержание кальция в сыворотке крови.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Во время проведения терапии препаратом Бо-

нефос® 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 в/в инфузий, а также для больных с гиперкальциемией и почечной недостаточностью.

В/в введение препарата Бонефос® 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 бедренной кости ниже малого вертела и выше надмыщелков. Данные переломы могут возникать в результате небольшой 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 Бонефос® 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 на вождение автотранспорта и управление механизмами. Не изучено.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 400 мг.* По 100 капс. в пластиковом флаконе. 1 фл. помещают в картонную пачку.

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 300 мг/5 мл (60 мг/мл). По 5 мл в ампулах бесцветного стекла. По 5 амп., разделенных контурным вкладышем

из картона, помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

БОНЕФОС® (BONEFOS®)

Клодроновая кислота* **162**

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

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%); кроскармеллоза натрия — 22 мг; стеариновая кислота — 15 мг; магния стеарат — 8 мг

оболочка пленочная: Opadry II белый (содержит поливиниловый спирт, частично гидролизованный — 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 риски нанесено «L», справа — «134»

В изломе: однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой того же цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ингибирующее костную резорбцию.*

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, кинетических 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 почками.

In vitro бисфосфонаты тормозят преципитацию фосфата кальция, блокируют его трансформации в гидроксиапатит, 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 сродству клодроновой кислоты к кальцию и другим двухвалентным катионам всасывание клод-

роновой 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 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 почечного клиренса клодроновой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ

- остеолитические метастазы злокачественных опухолей и миеломная болезнь (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 почечной 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 времени.

Дозу препарата Бонефос® следует уменьшать в соответствии со следующими рекомендациями: при легкой степени почечной недостаточности (Cl креатинина равен 50–80 мл/мин) доза составляет 1600 мг/сут (уменьшение дозы не рекомендуется); при умеренной почечной недостаточности (Cl креатинина равен 30–50 мл/мин) доза составляет 1200 мг/сут, при почечной недостаточности тяжелой степени (Cl креатинина равен 10–30 мл/мин), доза составляет 800 мг/сут; при тяжелой (терминальной) почечной недостаточности (Cl креатинина <10 мл/мин) применение препарата противопоказано.

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 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 Бонефос®. Частота возникновения побочных эффектов определена как часто (≥1% и <10% — 1/100 назначений); редко (≥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 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 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®.

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 подобных 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 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.

Следует обсудить необходимость проведения профилактической санации зубов перед терапией бисфосфонатами у пациентов с наличием факторов риска (например рак, химиотерапия, лучевая терапия, прием кортикостероидов, плохая гигиена полости рта); следует избегать инвазивных стоматологических вмешательств у пациентов, получающих бисфосфонаты.

Влияние на вождение 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 ФСинтез: спрей наз. доз. *(Ф-Синтез ЗАО)* 87
Бусерелин-лонг ФС: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. *(Ф-Синтез ЗАО)* 90

БУСЕРЕЛИН ФСИНТЕЗ

Бусерелин* 87

ЗАО «Ф-Синтез» (Россия)

спрей наз. доз. 0,15 мг/доза, 187 доз, фл. темн. стекл. 17,5 мл [с пробк.-помп. доз.], пач. картон. 1
Бусерелин ФСинтез

СОСТАВ

Спрей для назального применения дозированный . . . . . 1 доза

бусерелина ацетат . . . . . 157,5 мкг в пересчете на бусерелин — 150 мкг

вспомогательные вещества: бензалкония хлорид — 7,5 мкг; вода для инъекций — до 75 мкл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость без посторонних включений.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиэстрогенное, антиандрогенное, антигонадотропное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Бусерелин — синтетический аналог эндогенного ГнРГ. Конкурентно связывается с рецепторами клеток передней доли гипофиза и вызывает кратковременное повышение уровня половых гор-

Б

монов в плазме крови. Дальнейшее применение лечебных доз препарата (в среднем через 12–14 дней) приводит к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза и снижает 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 бусерелин полностью всасывается через слизистую оболочку носа. $T_{1/2}$ составляет около 3 ч.

В незначительных количествах препарат выделяется с грудным молоком.

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;
- лактация.

С осторожностью артериальная гипертензия; сахарный диабет; депрессия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Интраназально*, после очищения носовых ходов. Разовая доза препарата при полном нажатии помпы составляет 150 мкг.

Со стеклянного флакона с препаратом снять пластмассовую навинчивающуюся крышку (при этом должен быть щелчок контроля первого вскрытия — рис. 1) и навинтить дозирующую пластмассовую пробку-помпу (рис. 2).

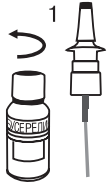


Рисунок 1.

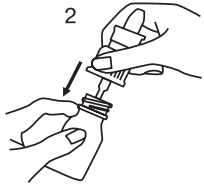


Рисунок 2.

Придерживая пальцами широкий ободок пробки-помпы, снять защитный колпачок. Направить флакон с раствором вертикально вверх и 3–5 раз резко нажать на ободок для пробного выпуска раствора в воздух (это необходимо для заполнения распылительной головки лекарственной смесью). Препарат готов к применению. Бусерелин Фсинтез вводят в носовые ходы после их очищения (рис. 3).

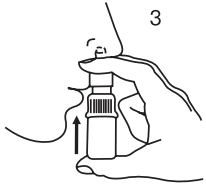


Рисунок 3.

При лечении эндометриоза, миомы матки, гиперпластических процессов эндометрия рекомендуемая суточная доза препарата Бусерелин ФСинтез — 900 мкг/сут.

Суточную дозу препарата вводят равными порциями по одному впрыскиванию (150 мкг) в каждую ноздрю 3 раза в день через равные промежутки времени (8 ч) утром, днем и вечером. Лечение бусерелином следует начинать в 1-й или 2-й дни менструального цикла, введение препарата — непрерывное на протяжении всего курса лечения. Курс лечения — 4–6 мес.

При лечении бесплодия методом ЭКО рекомендуемая суточная доза препарата Бусерелин ФСинтез — 600 мкг. Препарат вводится по одному впрыскиванию (150 мкг) в одну ноздрю 4 раза в сутки через равные промежутки времени, с середины лютеиновой фазы менструального цикла (с 21–24-го дня цикла) до дня введения овуляторной дозы ХГ. На этом фоне при достижении блокады синтеза эстрадиола со 2–5-го дня менструальноподобного кровотечения по стандартным схемам осуществляется стимуляция препаратами гонадотропинов.

При выраженной блокаде репродуктивной системы и слабом ответе яичников на стимуляцию овуляции препаратами гонадотропинов суточную дозу препарата Бусерелин ФСинтез следует уменьшить до 2 впрыскиваний в день или увеличивать дозу гонадотропинов.

Повторный курс лечения проводится только по назначению врача и после медицинского обследования под динамическим контролем гормонального профиля и ультразвуковым мониторингом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Аллергические реакции:* крапивница, гиперемия кожи, кожный зуд, очень редко — анафилактический шок, ангионевротический отек.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, частая смена настроения, нарушение сна, нервозность, усталость, снижение памяти и способности к концентрации внимания, депрессия.

Со стороны ССС: ощущение сердцебиения, повышение АД (у больных с артериальной гипертензией).

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, запор, нарушение аппетита, жажда.

Прочие: боли внизу живота, сухость влагалища, снижение либидо; редко — менструальноподобное кровотечение (как правило, в течение первых недель лечения); в единичных случаях — носовые кровотечения; тромбоэмболия легочной артерии; отеки в области лодыжек и стоп; боль в спине, суставах.

Со стороны лабораторных показателей: снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия; изменения в липидном спектре; увеличение активности сывороточных трансаминаз, гипербилирубинемия; тромбоцитопения или лейкопения.

Местные реакции: раздражение слизистой оболочки носа, сухость и боль в носу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение препарата Бусерелин ФСинтез с препаратами, содержащими половые гормоны (например в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

При сахарном диабете типа 1 и 2 Бусерелин ФСинтез может снижать эффективность гипогликемических средств.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препарата не сообщалось.

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

В период лечения препаратом пациентки с какой-либо формой депрессии должны находиться под наблюдением врача.

Применение препарата Бусерелин ФСинтез перед хирургическим лечением при эндометриозе уменьшает размеры патологических очагов, их кровоснабжение, воспалительные проявления и, следовательно, сокращает время операции, а послеоперационная терапия улучшает результаты, снижая частоту послеоперационных рецидивов и уменьшая образование спаек.

Повторный курс лечения следует начинать только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска.

Индукцию овуляции следует проводить под строгим медицинским наблюдением.

В начальной стадии лечения препаратом возможно развитие кисты яичника.

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.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациенткам при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и скорости психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Спрей назальный дозированный 150 мкг/доза.* Во флаконах темного стекла по 17,5 мл (номинальное количество доз — не менее 187). По 1 фл. в комплекте с пластмассовой пробкой-помпой помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС

Бусерелин* **87**

ЗАО «Ф-Синтез» (Россия)

лиоф. д/суп. для в/м введ. пролонг. 3,75 мг, фл. темн. стекл. [с р-лем, шпр. разов., игл. д/ин., игл. д/р-ля, салф. спирт., нож.амп.], уп. контурн. яч. 1, пач. картон. 1

Бусерелин-лонг ФС

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия . . . . . 1 фл.

бусерелина ацетат . . . . . 3,93 мг
в пересчете на бусерелин — 3,75 мг

вспомогательные вещества: dl-молочной и гликолевой кислот сополимер — 200 мг; d-маннитол — 85 мг; кармеллоза натрия — 30 мг; полисорбат-80 — 2 мг

растворитель: маннит, раствор 0,8% (в 1 мл: d-маннитол — 8,0 мг; вода для инъекций — до 1,0 мл)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Активное вещество:* лиофилизированный порошок (ломкий лиофилизат) или уплотненная в таблетку пористая масса белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленная суспензия: при прибавлении растворителя и взбалтывании образуется гомогенная суспензия белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета; при стоянии суспензия осаждается, но легко ресуспендируется при встряхивании; суспензия должна свободно проходить в шприц через иглу № 0840.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антиэстрогенное, антиандрогенное, антигонадотропное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Синтетический аналог эндогенного ГнРГ. Бусерелин конкурентно связывается с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови, в дальнейшем приводит к полной обратимой 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 посткастрационного уровня у мужчин. После первого введения бусерелина к 21-му дню у мужчин концентрация тестостерона снижается до посткастрационного уровня (характерного для состояния орхидэктомии), т.е. вызывается фармакологическая кастрация. А у женщин концентрация эстрадиола снижается до уровня, соответствующего овариоэктомии или постменопаузе.

Концентрация тестостерона и эстрадиола сохраняется сниженной в течение всего периода лечения, проводимого каждые 28 дней, что приводит к торможению роста и обратному развитию гормонозависимых опухолей. После прекращения лечения восстанавливается физиологическая секреция гормонов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность высокая. C_{max} в плазме достигается примерно через 2–3 ч после в/м введения 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 (ЭКО).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность;
- период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано при беременности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/м.*

При раке молочной железы и гормонозависимом раке предстательной железы Бусерелин-лонг ФС вводят в дозе 3,75 мг (1 инъекция) в/м каждые 4 нед. длительно под контролем врача.

При лечении эндометриоза, гиперпластических процессов эндометрия препарат вводят в дозе 3,75 мг в/м однократно каждые 4 нед. Лечение следует начинать в первые пять дней менструального цикла. Продолжительность лечения — 4–6 мес.

При лечении миомы матки Бусерелин-лонг ФС вводят в дозе 3,75 мг в/м однократно каждые 4 нед. Лечение следует начинать в первые пять дней менструального цикла. Длительность лечения перед операцией — 3 мес, в остальных случаях — 6 мес.

При лечении бесплодия методом ЭКО Бусерелин-лонг ФС вводят в дозе 3,75 мг (1 инъекция) в/м однократно в начале фолликулиновой (на 2-й день менст-

руального 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 Бусерелин-лонг ФС), при отсутствии кист яичника (по данным УЗИ), толщине эндометрия не более 5 мм начинается стимуляция суперовуляции гонадотропными гормонами под ультразвуковым мониторингом и контролем уровня эстрадиола в сыворотке крови.

Правила приготовления суспензии и введения препарата

1. Препарат вводится только внутримышечно.

2. Суспензию для в/м инъекции готовят непосредственно перед введением с помощью прилагаемого растворителя.

3. Препарат должен готовиться и вводиться только специально обученным медицинским персоналом.

4. Флакон с Бусерелин-лонг ФС следует держать строго вертикально. Легко постукивая по флакону, добиться, чтобы весь лиофилизат находился на дне флакона (рис. 1).

Рисунок 1. Правильное положение флакона с препаратом.

5. Вскрыть шприц, присоединить к нему иглу размером 1,2×50 мм для забора растворителя.

6. Вскрыть ампулу с растворителем и набрать в шприц все содержимое ампулы, установить шприц на дозу 2 мл (рис. 2, 3, 4).

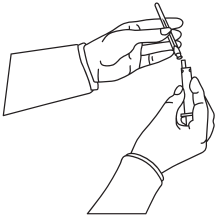


Рисунок 2. Вскрытие ампулы с растворителем.

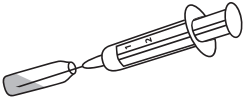


Рисунок 3. Порядок забора содержимого ампулы в шприц.

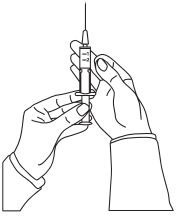


Рисунок 4. Правила установки требуемого количества жидкости в шприце.

7. Снять пластиковую крышечку с флакона, содержащего лиофилизат. Продезинфицировать резиновую пробку флакона спиртовым тампоном (рис. 5).

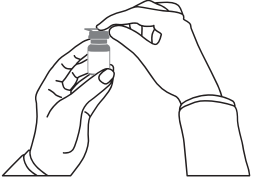


Рисунок 5. Подготовка и дезинфекция крышки флакона с препаратом.

8. Вставить 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 (рис. 6).

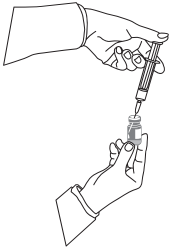


Рисунок 6. Введение растворителя во флакон с препаратом.

9. Флакон должен оставаться неподвижным до полного пропитывания растворителем лиофилизата и образования суспензии (примерно на 3–5 мин). После чего, не переворачивая флакон, проверить наличие сухого лиофилизата у стенок и дна флакона. При обнаружении сухих остатков лиофилизата оставить флакон до полного пропитывания (рис. 7).

Рисунок 7. Проверка наличия сухого остатка во флаконе.

10. После того как остатки сухого лиофилизата исчезли, содержимое флакона осторожно перемешать круговыми движениями в течение 30–60 с до образования однородной суспензии. Не переворачивать и не встряхивать флакон (рис. 8).

Рисунок 8. Приготовление однородной суспензии (медленное вращение флакона).

11. 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 (рис. 9).

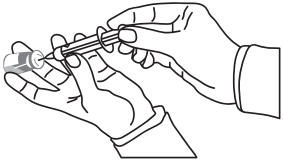


Рисунок 9. Порядок забора препарата в шприц.

12. Не переворачивать флакон при наборе. Небольшое количество препарата может оставаться на стенках и дне флакона. Расход на остаток на стенках и дне флакона учитывается (рис. 10).

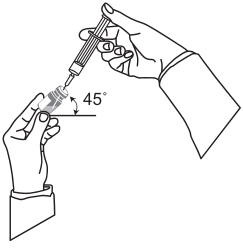


Рисунок 10. Правильное положение флакона при заборе препарата в шприц.

13. Сразу после набора раствора снять иглу. Заменить на иглу размером 0,8×40 мм, аккуратно перевер-

нуть шприц и удалить из шприца воздух (рис. 11).

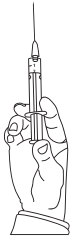


Рисунок 11. Методика удаления воздуха из шприца.

14. Суспензию Бусерелин-лонг ФС вводить немедленно после приготовления.

15. 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 медленно, с постоянным нажимом на поршень шприца. При закупоривании иглы заменить ее другой иглой такого же диаметра.

16. При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать.

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 с 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 крови к лицу, усиленное потоотделение и снижение потенции (редко требуется отмена терапии), преходящее повышение концентрации андрогенов в крови, задержка мочеиспускания, почечные отеки — отеки лица, век, ног; мышечная слабость в нижних конечностях. В начале лечения пациентов с раком предстательной железы может возникать временное усиление боли в костях; в этом случае следует проводить симптоматическую терапию. Зафиксированы отдельные случаи развития непроходимости мочеточников и сдавления спинного мозга.

Прочие: в единичных случаях (причинно-следственная связь четко не установлена) — тромбоэмболия легочной артерии, диспепсические нарушения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение препарата Бусерелин-лонг ФС с препаратами, содержащими половые гормоны (например в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

При одновременном применении Бусерелин-лонг ФС может снижать эффективность гипогликемических средств.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *У женщин.* Пациентки с какой-либо формой депрессии в период лечения препаратом 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 рекомендуется исключить беременность и прекратить прием гормональных контрацептивов, однако в течение первых двух месяцев применения препарата необходимо применять другие (негормональные) методы контрацепции.

После прекращения лечения функция яичников восстанавливается. Первая менструация возобновляется через 3 мес.

У мужчин. С целью эффективной профилактики возможных побочных эффектов в первую фазу действия препарата необходимо применение антиандрогенов за 2 нед до первой инъекции Бусерелин-лонг ФС и на протяжении 2 нед после первой инъекции.

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, содержащий 3,75 мг бусерелина.* Во флаконах темного стекла вместимостью 10 мл. По 2 мл растворителя (маннит, раствор 0,8 %) в ампуле нейтрального стекла.

В контурную ячейковую упаковку помещают: 1 фл. с препаратом; 1 амп. с растворителем; 1 шприц одноразового применения, вместимостью 5 мл; 1 стерильную иглу для инъекции, размером 0,8 мм × 40 мм; 1 стерильную иглу для растворителя, размером 1,2 мм × 50 мм; 1 нож для вскрытия ампул или 1 скарификатор; 2 спиртовые салфетки.

При упаковке растворителя в импортные ампулы, имеющие кольца для вскрытия или точку разлома, скарификатор ампульный или нож для вскрытия ампул не вкладывают. 1 контурную ячейковую упаковку комплекта помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВЕРОШПИРОН (VEROSPIRON)

Спиронолактон* **244**

Gedeon Richter (Венгрия)

табл. 25 мг, бл. 20, пач. картон. 1
Верошпирон

СОСТАВ

Таблетки ....**1 табл.**

активное вещество:

спиронолактон .... 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:
спиронолактон .... 50 мг
100 мг

вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат — 2,5/5 мг; магния стеарат — 2,5/5 мг; крахмал кукурузный — 42,5/85 мг; лактозы моногидрат — 127,5/255 мг

крышечка капсулы: краситель хинолиновый желтый (Е104) — 0,48/0%; краситель «Солнечный закат» желтый (Е110) — 0/0,04%; титана диоксид (Е171) — 2/2%; желатин — до 100%

корпус капсулы: краситель «Солнечный закат» желтый (Е110) — 0/0,04%; титана диоксид (Е171) — 2/2%; краситель хинолиновый желтый (Е104) — 0/0,5%; 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 — непрозрачный, желтого цвета.

Содержимое капсул — мелкозернистая гранулированная порошкообразная смесь белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Диуретическое, калийсберегающее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Спиронолактон является калийсберегающим диуретиком, специфическим антагонистом альдостерона (минералокортикостероидный гормон коры надпочечников) пролонгированного действия. В дистальных отделах нефрона спиронолактон 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 наличием мочегонного эффекта, 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 неизмененном 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 составе комбинированной терапии);
- отечный синдром при хронической сердечной недостаточности (может применяться в виде монотерапии и в комбинации со стандартной терапией);
- состояния, при которых может обнаруживаться вторичный гиперальдостеронизм, 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; AV 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 спиронолактона.

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 корректировку дозы.

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 диагностиче-

ском 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, разделив 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 потому применение данного препарата рекомендуется только в тех случаях, когда другие виды терапии оказываются неэффективны.

При отечном синдроме на фоне хронической сердечной недостаточности: 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/м^2/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 зависит от дозы, длительности лечения и обычно носит обратимый характер), снижение потенции и эрекции; у женщин — нарушения менструального цикла, дисменорея, аменорея, метроррагия в климактерическом периоде, гирсутизм, боли в области молочных желез, карцино-

ма молочной железы (наличие связи с приемом препарата не установлено).

При применении препарата Верошпирон может развиться 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 эритематозная сыпь, лекарственная лихорадка, зуд, эозинофилия, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны кожных покровов: алопеция, 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 (например 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, увеличивается 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 калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ (ацидоз), антагонистами рецепторов ангиотензина II, циклоспорином.

Хлорид аммония, холестирамин способствуют развитию гиперкалиемического метаболического ацидоза.

Флудрокортизон вызывает парадоксальное усиление канальцевой секреции калия.

Снижает эффект митотана.

Усиливает действие трипторелина, бусерелина, гонадорелина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, головокружение, диарея, кожная сыпь, гиперкалиемия (парестезии, мышечная слабость, аритмии), 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 регулярный контроль электролитов сыворотки 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 быстроты 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 пачке.

Капсулы, 50 мг и 100 мг. В блистере из алюминия/ПВХ по 10 шт. 3 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВОБЭНЗИМ (WOBENZYM®)

Mucos Pharma GmbH & Co, KG (Германия)

табл. п.о. раствор./кишечн., бл. 20, кор. картон. 2
Вобэнзим

СОСТАВ

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой . . . . . 1 табл.

активные вещества:

панкреатин . . . . . 345 прот. ЕД EF
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: лактозы моногидрат; крахмал кукурузный; магния стеарат; кислота стеариновая; вода очищенная;

кремния диоксид высокодисперсный; сахароза; тальк; кальция карбонат; метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:1); смола; титана диоксид; белый краситель; желто-оранжевый краситель S (E110); пунцовый краситель 4 R (E124); повидон; макрогол 6000; триэтилцитрат; ванилин; воск отбеленный; воск карнаубский

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки двояковыпуклые круглой формы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой красно-оранжевого цвета, с гладкой поверхностью и характерным запахом; допускаются колебания в окраске оболочки от красно-оранжевого до красного цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. ВОБЭНЗИМ представляет собой комбинацию высокоактивных протеолитических энзимов (протеаз) растительного и животного происхождения, проявляющих стабильную фармакологическую активность. В комбинации энзимы оказывают плейотропное (множественное) действие, обладая разнообразными эффектами на различные органы-мишени и биохимические процессы. Протеазы препарата реализуют свои системные эффекты через *иммуномодулирующее, антиагрегантное, фибринолитическое, противоотечное, тромболитическое и вторично анальгезирующее действия*. Важной способностью иммобилизованных эндогенными антипротеазами энзимов препарата является возможность перемещаться в сосудистом русле и присутствовать в различных органах и тканях, что имеет важное терапевтическое значение при системных воспалительных процессах и поражениях. В препарате реализована способность энзимов растительного и животного происхождения к кооперации и синергизму, за счет чего усиливается и взаимодополняется их действие.

Поступая в организм, таблетки препарата, покрытые защитной кишечнорастворимой оболочкой, проходят транзиторно верхние отделы ЖКТ, не травмируя желудок и не участвуя в пищеварении. Защитная оболочка таблеток растворяется в тонком отделе 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 препарата 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. Протеолитические энзимы прерывают патологический каскад воспаления, оптимизируют ход воспаления и предупреждают переход воспалительного 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.о. регулируя репаративные процессы, физиологический рост соединительной ткани и формирование рубца, предупреждая при этом образование келоидного рубца и развитие спаечной 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-1β, 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 шеддинга (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 клеток 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 частоту передачи факторов резистентности к антибиотикам (плазмидных генов) между бактериями в микробных колониях, снижая при этом риск развития устойчивости (резистентности) к антибиотикам. Нарушение энзимами кооперации и коммуникаций между бактериями по формированию защитного механизма — биопленки, делает бактерии более уязвимыми для антибиотиков. Препарат создает условия для повышения концентрации антибиотиков в очаге инфекции, что повышает эффективность антибактериальной терапии.

Энзимы препарата снижают нежелательные побочные эффекты антибиотикотерапии (дисбиоз, синдром раздраженного кишечника) за счет улучшения переваривания пищи, расщепления субстратов, нормализации микрофлоры и восстановления эндоэкологии кишечника.

Протеазы препарата активизируют естественные механизмы неспецефической защиты, увеличивает выработку интерферонов, IgA и лизоцима, т.о. реализуя противовирусное и противомикробное действия.

ПОКАЗАНИЯ. Препарат применяется как составная часть комплексной терапии следующих заболеваний:

- *ангиология* — тромбофлебиты, посттромбофлебитическая болезнь, эндартериит и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, профилактика рецидивирующих флебитов, лимфатический отек;
- *гастроэнтерология* — хронические воспалительные заболевания ЖКТ, гепатит, дисбиоз;

- *гинекология* — острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания гениталий: сальпингоофорит, эндометрит, цервицит, вульвовагинит; гестоз, мастопатия, снижение частоты и выраженности нежелательных эффектов заместительной гормональной терапии, комплексная терапия невынашивания беременности II и III триместра, инфекции, передающиеся половым путем, в комплексе с антибиотиками: хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз;
- *дерматология* — атопический дерматит, угревая болезнь, зудящие дерматозы;
- *кардиология* — стенокардия напряжения, подострая стадия инфаркта миокарда (для улучшения реологических свойств крови и трофических процессов миокарда);
- *неврология* — рассеянный склероз, хронические нарушения мозгового кровообращения;
- *нефрология* — пиелонефрит, гломерулонефрит в комплексе с антибиотиками;
- *онкология* — улучшение переносимости химио- и лучевой терапии и снижение риска развития сопутствующих инфекционных осложнений;
- *оториноларингология* — гайморит, синусит, отит, ларингит в комплексе с антибиотиками;
- *офтальмология* — увеит, иридоциклит, гемофтальм, диабетическая ретинопатия, глаукома, офтальмохирургия, профилактика осложнений после операций;
- *педиатрия* — атопический дерматит, инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей (воспаление верхних и нижних дыхательных путей, пневмония), профилактика и лечение послеоперационных осложнений (нагноение и местный отек, плохое заживление ран, спаечная болезнь);
- *пульмонология* — бронхит, трахеобронхит, обструктивный бронхит, пневмония, туберкулез;
- *ревматология* — ревматоидный артрит, реактивный артрит, остеоартроз, ювенильный ревматоидный артрит;
- *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 повторные 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, келоидный 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 принимать 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 противоинфекционной 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 веса ребенку.

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, рекомендуется 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 рекомендуется временное снижение дозы препарата.

При инфекционных заболеваниях препарат не заменяет антибиотики, а повышает их эффективность, увеличивая концентрацию антибиотиков в тканях, микробных колониях и очаге воспаления.

Влияние 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 флаконах 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)* 107

ГАДОВИСТ® (GADOVIST®)

Гадобутрол*..... 106

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: калкобутрол натрия — 0,513 мг; трометамол — 1,211 мг; хлористоводородная 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. Парамагнитное контрастное средство для повышения диагностической эффективности МРТ.

Гадобутрол очень хорошо растворим в воде, имеет чрезвычайно высокую гидрофильность (коэффициент распределения между н-бутанолом и буфером 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

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Контрастное, диагностическое.*

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 — дигидрокси-гидрокси-метил-пропил-тетраазациклододекан-триуксусной кислотой (бутролом).

При Т1-взвешенном сканировании при проведении МРТ ион гадолиния укорачивает время спин-решеточной релаксации, приводя к увеличению интенсивности сигнала и, тем самым, к контрастному усилению изображения зоны интереса.

При использовании T_2*-взвешенных импульсных последовательностей индукция локальной негомогенности магнитного поля под влиянием сильного магнитного момента гадолиния при его высокой концентрации (болюсном введении) приводит к изменению сигнала от тканей (контрастирующему эффекту).

Гадобутрол даже в невысоких концентрациях вызывает значительное укорочение времени релаксации. Количественно способность изменять време-

на 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 зависит 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 анафилактоидных 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 высоко гидрофильных биологически инертных веществ, выделяемых почками (например маннитол или инулин).

Введенный в/в гадобутрол быстро распределяется во внеклеточном пространстве и в неизмененной 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 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 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 со́лидных опухолей в спинномозговом канале и определение распространенности 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 дополнительных 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

Г

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 T_1-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 упаковки 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 в соответствии 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 эффективность 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 выраженностью сети кровеносных сосудов, малым внеклеточным пространством или сочетанием этих факторов, а также к использованию при сканировании относительно менее интенсивных T_1-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 постмаркетинговых наблюдений. К наиболее частым побочным реакциям (≥0,5%), которые наблюдались у пациентов, получавших препарат Гадовист®, относятся: головная боль, тошнота и головокружение. Наиболее серьезными побочными реакциями у пациентов, получавших препарат Гадовист®, являются остановка сердца, тяжелые анафилактические/анафилактоидные реакции. Отсроченные аллергические реакции (через несколько часов или дней) наблюдались редко. В большинстве случаев побочные эффекты характеризовались слабой 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 ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥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».

Таблица 2

Нежелательные реакции, о которых сообщалось при проведении клинических исследований и в ходе посмаркетинговых 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	–	–

Г

Система органов	Степень частоты			
	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
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	–

[1]Гиперчувствительность/анафилактические реакции, которые были обнаружены только в постмаркетинговых исследованиях (частота неизвестна).

[2]Случаи, связанные с угрозой для жизни и/или со смертельным исходом.

[3]Реакции в месте введения (различных типов) включают следующие: кровоизлияния, жжение, ощущение холода, ощущение тепла, эритема и сыпь, боль , гематома.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не следует смешивать Гадовист® с другими препаратами, поскольку данные о совместимости отсутствуют.

Взаимодействий с другими ЛС не выявлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Однократное введение препарат 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. 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 несколько часов — суток после введения) (см. «Побочные действия»). После проведения диагностической процедуры с препаратом Гадовист® (также как и после применения других контрастных средств) рекомендуется 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% гадобутрола. 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 м^2) 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 стабильность 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 автомашиной 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.

Гексэтидин (Hexetidine*)*

Синонимы

Стоматидин®: р-р д/местн. прим. *(Представительство АО «Босналек»)* 244

ГРАНОЦИТ® 34 (GRANOCYTE® 34)

Ленограстим* **162**

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, амп.], уп. контурн. пластик. (поддоны) 5, пач. картон. 5+5

Граноцит® 34

СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения . . . . . 1 фл.

активное вещество:

ленограстим. . . . . 33,6 млн МЕ (263 мкг)

вспомогательные вещества: маннитол (D-маннитол); полисорбат 20; аргинин (L-аргинин); фенилаланин (L-фенилаланин); метионин (L-метионин); хлористоводородная кислота

состав прилагаемого растворителя: вода для инъекций

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизат белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Лейкопоэтическое.*

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 рекомендованных 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 высокодозной 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. Граноцит применяется для:

- сокращения 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;
- уменьшения продолжительности выраженной нейтропении и связанных с ней осложнений после стандартной миелосупрессивной химиотерапии;
- мобилизации периферических клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ленограстиму или другим компонентам препарата;
- беременность;
- период лактации;
- миелоидные новообразования (за исключением первично выявленного острого миелобластного лейкоза);
- впервые выявленный острый миелобластный лейкоз у больных моложе 55 лет при наличии благоприятных цитогенетических прогностических 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 рекомендуемая доза Граноцита® 34 составляет 150 мкг (19,2 млн МЕ)/м^2/сут, что эквивалентно 5 мкг (0,64 млн МЕ)кг/сут. Введение препарата начинают на следующий день после трансплантации костного мозга или окончания химиотерапии. Препарат вводится ежедневно п/к (при трансплантации костного мозга может вводиться в виде 30-минутной в/в инфузии) до тех пор, пока, после наступления ожидаемого снижения уровня лейкоцитов, их количество не восстано-

вится до нормального показателя, при достижении которого препарат может быть отменен. Максимальная продолжительность ежедневного введения препарата составляет 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 лейкоцитов или после определения в крови $CD34^+$-клеток с помощью общепринятых методик. У пациентов, которые не получали ранее массивную химиотерапию, часто достаточно проведения одного лейкафереза для получения минимально необходимого количества клеток ($\geq 2{,}0 \cdot 10^6$ $CD34^+$-клеток/кг массы тела).

У здоровых доноров применение препарата 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 проводилось. В связи с этим каких-либо особых рекомендаций по дозам у пожилых больных не дается.

Дети. Установлена безопасность и эффективность применения Граноцита® 34 при пересадке костного мозга у детей старше 2 лет.

Инструкция по приготовлению раствора

Для приготовления раствора для п/к введения содержимое флакона растворяют в 1 мл прилагаемого растворителя, осторожно перемешивая (сильно не встряхивать) около 5 с.

Для в/в применения полученный раствор следует дополнительно разбавить 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы до концентрации 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 °С 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 $50 \cdot 10^9$/л. Лейкоцитоз $\geq 50 \cdot 10^9$/л отмечался у 24% доноров, и связанная с аферезом тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9$/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 «трансплантант 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 химиотерапией, обычно наблюдаются побочные эффекты, характерные для приема цитостатиков. Несколько чаще отме-

чались 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, узловой 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 ростка 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-предшественников 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. пре-

парат 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 начала 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 гемостаза. Если требуется проведение более одного лейкафереза, то особое внимание следует уделить 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 применения 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 до $50 \cdot 10^9$/л наблюдается у каждого третьего больного, получавшего Граноцит® 34 в максимальной дозе 40 мкг/кг/сут (5,12 млн МЕ/кг/сут).

После введения Г-КСФ здоровым донорам или пациентам были отмечены случаи увеличения, в основном бессимптомного, селезенки и крайне редко случаи ее разрыва, в связи с чем рекомендуется тщательно контролировать размеры селезенки (физикальный осмотр, УЗИ). При появлении болей в верхней левой половине брюшной полости и под лопаткой следует исключить возможность разрыва 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 ампуле нанесены точка или линия разлома и дополнительное белое кольцо.

5 флаконов с препаратом и 5 амп. с растворителем помещают в пластиковую контурную упаковку без покрытия (поддон). По 1 поддону в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Дактиномицин (Dactinomycin*)*

Синонимы

Акномид Д®: р-р для в/в введ. и перфуз. *(Адиком ООО)* 44

ДЕКСАЛГИН® (DEXALGIN)

Декскетопрофен* **129**

Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Германия)

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. . . . . 1 амп.

активное вещество: декскетопрофена трометамол . . . . . 73,8 мг (соответствует 50 мг декскетопрофена)

вспомогательные вещества: этанол 96% — 200 мг; натрия хлорид —

Д

8 мг; натрия гидроксид — до pH 7,4; вода для инъекций — до 2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный раствор с характерным запахом спирта.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Декскетопрофена трометамол — действующее вещество препарата Дексалгин® — НПВС, оказывающее анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее 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 удлинение $T_{1/2}$ (как после однократного, так и после повторного в/м или в/в введения), в среднем до 48%, и снижение общего клиренса препарата.

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®

ПОКАЗАНИЯ

- купирование болевого синдрома различного генеза (в т.ч. послеоперационные, посттравматические боли, боль при метастазах в кости, почечных коликах, 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, 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.

Дексалгин® противопоказан для невраксиального (эпидурального или подоболочечного, внутриоболочечного) введения из-за входящего в состав препарата этанола.

С осторожностью: аллергические состояния в анамнезе; нарушение системы кроветворения; системная красная волчанка или смешанные заболевания соединительной ткани; одновременная терапия другими лекарственными препаратами (см. «Взаимодействие»); предрасположенность к гиповолемии; ишемическая болезнь сердца; пожилой возраст (старше 65 лет).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ 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 препаратом Дексалгин® следует начинать с более низких доз; суточная доза составляет 50 мг.

Дексалгин® предназначен для краткосрочного (не более 2 дней) применения в период острого болевого синдрома. В дальнейшем возможен перевод пациента на пероральные анальгетики.

Техника проведения в/м инъекции. Содержимое 1 амп. (2 мл) медленно вводят 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 раствора, раствора глюкозы или раствора Рингера (лактат). Раствор следует готовить в асептических условиях и всегда защищать от воздействия дневного света. Разбавленный раствор (должен быть прозрачным) вводят путем медленной в/в инфузии продолжительностью 10–30 мин.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможные побочные эффекты при применении декскетопрофена трометамола, как и при применении других препаратов 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 ССС: нечасто — артериальная гипотензия, чувство жара, гиперемия кожных покровов; редко — экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипертензия, периферический отек, поверхностный тромбофлебит.
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, геморрагии в месте инъекции, чувство 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 анемии); редко — агранулоцитоз и гипоплазия костного мозга.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Дексалгин® нельзя смешивать в одном шприце с раствором допамина, прометазина, пентазоцина, петидина или гидроксизина (образуется осадок).

Дексалгин® можно смешивать в одном шприце с раствором гепарина, лидокаина, морфина и теофиллина.

Дексалгин®, разбавленный раствор для инфузий, нельзя смешивать с прометазином или пентазоцином.

Дексалгин®, разбавленный раствор для инфузий, совместим со следующими растворами для инъекций: дофамина, гепарина, гидроксизина, лидокаина, морфина, петидина и теофиллина.

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 поражением 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 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. Необходим 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 гипогликемическое действие сульфонилмочевины 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 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.

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 терапию препаратом Дексалгин® следует отменить.

Так как все НПВС могут ингибировать агрегацию тромбоцитов и увеличивать время кровотечения вследствие замедления синтеза ПГ, в контролируемых 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, папиллярного некроза, нефротического синдрома и острой почечной недостаточности.

Как и в случае применения других НПВС, на фоне терапии препаратом Дексалгин® может наблюдаться небольшое преходящее 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, декскетопрофена 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 и 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* **129**

Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Германия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . 1 табл.

табл. п.п.о. 25 мг,
бл. 10, пач. картон. 1
Дексалгин® 25

активное вещество:
декскетопрофена трометамол . . . . . 36,9 мг
(соответствует 25 мг декскетопрофена)
вспомогательные вещества: МКЦ — 141,2 мг; крахмал кукурузный — 49,6 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 27,1 мг; глицерил пальмитостеарат — 5,2 мг
оболочка пленочная: гипромеллоза — 1,34 мг; титана диоксид (Е171) — 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 таблетки.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее.*

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 декскетопрофена 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), антикоагулянтная 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 (Cl 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; одновременная терапия другими лекарственными препаратами (см. «Взаимодействие»); состояние выраженной гиповолемии; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; сахарный диабет, гиперлипидемия; заболевания периферических артерий; анамнестические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ; длительное применение НПВС; алкоголизм, 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 болевого 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.

Со стороны ССС: нечасто — чувство жара, гиперемия кожных покровов; редко — экстрасистолия, повышение АД; очень редко — тахикардия, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: редко — брадипноэ; 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, кровотечение 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 смешанными заболеваниями соединительной ткани, гематологические нарушения (пурпура, апластическая и гемолитическая анемии); 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 сульфонамидами: риск усиления токсического действия этих препаратов.

Комбинации, требующие осторожности

С диуретиками, ингибиторами АПФ: терапия НПВС связана с риском развития острой почечной недостаточ-

ности 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. Необходим 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 сульфонилмочевины 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 низкомолекулярного ге-

парина 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 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.

Д

Декскетопрофен (Dexketoprofen*)*

Синонимы

Дексалгин®: р-р для в/в и в/м введ. *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)* 119
Дексалгин® 25: табл. п.п.о. *(Berlin-Chemie AG/Menarini Group)* 124

ДЖЕВТАНА® (JEVTANA®)

Кабазитаксел* *154*

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

СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий . . . . . 1 фл.

активное вещество:
кабазитаксела ацетоновый сольват (в пересчете на кабазитаксел) . . . . . 60 мг

вспомогательные вещества: полисорбат 80 (pH 3,5) — 1,56 г

1 мл концентрата содержит: 40 мг кабазитаксела ацетонового сольвата (в пересчете на кабазитаксел)

1 фл. с растворителем содержит: этанол 96% — 573,3 мг; вода для инъекций — до 4,5 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий* — прозрачная маслянистая жидкость от желтого до коричневато-желтого цвета.

Растворитель — прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоопухолевое*.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кабазитаксел является противоопухолевым средством, которое действует путем разрушения клеточной сети микротрубочек. Кабазитаксел связывается с тубулином, способствует сборке тубулина в микротрубочки и одновременно ингибирует их разборку. Это приводит к стабилизации микротрубочек, что в итоге ингибирует митотическую и интерфазную активность клетки.

Кабазитаксел продемонстрировал широкий спектр противоопухолевой активности в отношении поздних стадий опухолей человека, ксенотрансплантированных мышам. Кабазитаксел активен в отношении чувствительных к доцетакселу опухолей. Кроме этого, кабазитаксел показал активность в отношении опухолевых моделей, нечувствительных к химиотерапии, включая доцетаксел.

Оценка эффективности и безопасности препарата Джевтана® в комбинации с преднизоном или преднизолоном была проведена у пациентов с гормонорезистентным метастатическим раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в общей сложности — 755 пациентов).

Больные получали кабазитаксел в дозе 25 мг/м^2 в/в каждые 3 нед в течение максимум 10 циклов в сочетании с ежедневным приемом внутрь преднизона или преднизолона в дозе 10 мг/сут. В группе сравнения пациенты получали митоксантрон в дозе 12 мг/м^2 в/в каждые 3 нед в сочетании с ежедневным приемом внутрь преднизона или преднизолона в дозе 10 мг/сут.

конц. для приготовл. р-ра д/инф. 40 мг/мл [с р-лем], пач. картон. 1
Джевтана®

Общая выживаемость была более продолжительной в группе кабазитаксела с 30% снижением риска смерти в сравнении с группой митоксантрона (медиана выживаемости — 15,1 (14,1–16,3) и 12,7 (11,6–13,7) мес соответственно).

Наблюдалось увеличение продолжительности выживаемости до прогрессирования заболевания в группе препарата Джевтана® по сравнению с группой митоксантрона 2,8 (2,4–3,0) мес против 1,4 (1,4–1,7) мес соответственно.

Имелась достоверно большая частота ремиссий заболевания, составляющая 14,4% у пациентов, получавших препарат Джевтана®, по сравнению с 4,4% у пациентов в группе митоксантрона.

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 мест-

нораспространенными со́лидными опухолями, метастатическим раком молочной железы и метастатическим раком предстательной железы. Эти пациенты получали дозы кабазитаксела в диапазоне 10–30 мг/м^2 еженедельно или каждые 3 нед.

Абсорбция. После одночасовой в/в инфузии кабазитаксела в дозе 25 мг/м^2 у пациентов с метастатическим раком предстательной железы C_{max} кабазитаксела в плазме крови достигалась к концу одночасовой инфузии, среднее значение C_{max} составляло 226 нг/мл. Среднее значение AUC составляло 991 нг·ч/мл.

У пациентов с местнораспространенными со́лидными опухолями не наблюдалось больших отклонений в дозопропорциональности концентраций кабазитаксела в плазме крови в диапазоне доз 10–30 мг/м^2.

Распределение. V_{ss} составлял 4870 л (2640 л/м^2 — для пациентов с медианой площади поверхности тела, составляющей 1,84 м^2). *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 соотношения концентрации в крови и концентрации в плазме крови находятся в диапазоне 0,9–0,99, что указывает 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 (≥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 О-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 кабазитакселом 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 индукции кабазитакселом 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, принимаемые 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 P-гликопротеина *(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/м^2 с субстратами MRP, *(P-gP)* и BCRP *in vivo* маловероятен.

Выведение. После одночасовой в/в инфузии ^{14}С-кабазитаксела (меченного радиоизотопом кабазитаксела) в дозе 25 мг/м^2 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/м^2 — у пациентов с медианой площади поверхности тела, составляющей 1,84 м^2), 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 фармакокинетических 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 (Cl креатинина — в пределах 30–50 мл/мин) и 59 пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (Cl 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 преднизоном).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелые реакции гиперчувствительности на кабазитаксел или другие таксаны, или вспомогательные вещества препарата (полисорбат 80) в анамнезе;
- количество нейтрофилов в периферической крови — <1500/мм^3;
- 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 (Cl креатинина — 30–50 мл/мин) (ограниченность клинических данных по применению препарата), тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина — <30 мл/мин), терминальной стадией почечной недостаточности (отсутствие клинических данных по применению препарата) (требуется тщательный медицинский контроль во время лечения); пациенты с содержанием ге-

моглобина 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 колониестимулирующего 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 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 H_2-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/м^2, которая вводится путем одночасовой 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.
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/м^2, 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×ВГН, АСТ и/или АЛТ — ≥1,5×ВГН).

Пациенты с почечной недостаточностью. Джевтана® выводится почками в минимальной степени. У пациентов с легкой почечной недостаточностью (Cl креатинина: 50–60 мл/мин) коррекции режима дозирования не требуется. Данные по применению препарата у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (Cl креатинина 30–50 мл/мин) ограничены, а у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl 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 систему 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 попадании 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 надле-

жащим 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 приблизительно 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 кабазитаксела 10 мг/мл (извлекаемый объем составляет 6 мл). Она должна быть немедленно 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 кабазитаксела) 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 кабазитаксела 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 растворителем. После первоначального разведения препарата Джевтана® прилагающимся растворителем, получившаяся в результате смесь концентрат-растворитель остается химически и физически стабильной в течение 1 ч при хранении при обычной температуре (15–30 °С). 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 °С, 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 стаби-

льность 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 °С 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 вводиться 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 преднизоном оценивалась у 371 пациента с гормонорезистентным раком предстательной железы.

Медиана полученных пациентами циклов препарата Джевтана® составляла 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 нейропатии), 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 = G≥3). Использовались следующие градации частоты возникновения НПР: очень часто — ≥10 %; часто — ≥1 и <10 %; нечасто — ≥0,1 и <1 %; редко — ≥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 мочевыводящих путей всех степеней тяжести; грипп; цистит; инфекции верхних дыхательных путей; герпес зостер; 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. Нейтропениче-

ские 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 степени тяжести, гипокалиемия ≥3-й степени тяжести.

Нарушения психики: часто — беспокойство, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто — дисгевзия (извращение вкуса); часто — периферическая нейропатия: периферическая сенсорная нейропатия (парестезия, дизестезия, гипестезия) и периферическая моторная нейропатия; головокружение, 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 кабазитаксела наблюдались случаи развития сердечной недостаточности (у двух пациентов (0,5%). Один пациент в группе кабазитаксела 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 кабазитакселом.

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 — снижение/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 ≥3-й степени тяжести, рвота ≥3-й степени тяжести, запор ≥3-й степени тяжести, абдоминальные боли ≥3-й степени тяжести, диспепсия, боли в эпигастральной 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, мышечно-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 ≥5 % чаще у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с пациентами более молодого возраста: слабость, нейтропения с клиническими проявлениями, астения, 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, нелфинавир, 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 костномозгового кроветворения и нарушения со стороны ЖКТ.

Лечение: антидот кабазитаксела неизвестен. В случае передозировки пациент должен быть помещен в специализированное 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 наблюдаться на предмет 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 часто 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 ≥1500/мм^3.

Риск тошноты, рвоты, диареи и обезвоживания

Если у пациентов развивается диарея после введения препарата Джевтана®, им следует проводить лечение обычно применяемыми противодиарейными препаратами. Следует принимать 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. 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 кабазитаксел, 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/м^2.

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 выделя-

емой 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 кабазитакселом, рекомендуется провести криоконсервацию спермы перед началом лечения.

Лекарственные взаимодействия

Одновременное с кабазитакселом 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 на 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, за-

крытым 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.

ДИПЕПТИВЕН (DIPEPTIVEN)

Аминокислоты для парентерального питания *48*

ООО «Фрезениус Каби» (Россия)

конц. для р-ра д/инф. 200 мг/мл, фл. 100 мл, пач. картон. 10
Дипептивен

СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий . . . . . 1 л

активное вещество:
N(2)-L-аланил-L-глутамин . . . . . 200 г
(соответствует примерно 82 г L-аланина и 134,6 г L-глутамина)
вспомогательное вещество: вода для инъекций — до 1 л
показатели: теоретическая осмолярность — 921 мосмоль/л; титруемая кислотность — 90–105 ммоль NaOH/л; pH — 5,4–6

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Концентрат:* прозрачный раствор.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит глутамина.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Дипептид N(2)-L-аланил-L-глутамин восполняет дефицит глутамина при стрессе или критическом состоянии у больных, получающих полное или частичное парентеральное питание. Введение препарата Дипептивен регулирует азотистый баланс и белковый обмен, поддерживает внутриклеточный пул глутамина, корригирует катаболическую реакцию, улучшает иммунную функцию, снижает частоту инфекционных осложнений, восстанавливает функцию кишечника. Глутамин в составе препарата Дипептивен восстанавливает кишечный барьер, снижает транслокацию бактерий, усиливает иммунную функцию кишечника, снижает риск развития сепсиса и органной недостаточности, подготавливает кишечник к дальнейшей нутритивной поддержке.

ФАРМАКОКИНЕТИКА.
N(2)-L-аланил-L-глутамин после в/в введения быстро гидролизуется в плазме крови с образованием аланина и глутамина. $T_{1/2}$ N(2)-L-аланил-L-глутамина составляет 2,4–3,8 мин (4,2 мин при терминальной стадии почечной недостаточности), его плазменный клиренс — 1,6–2,7 мин. Инфузия дипептида N(2)-L-аланил-L-глутамина приводит к быстрому повышению концентрации глутамина и аланина, во время всего периода инфузии только следовые количества дипептида могут быть обнаружены в плазме. Почечная элиминация N(2)-L-аланил-L-глутамина при постоянной инфузии не превышает 5% и одинакова с почечной элиминацией других аминокислот.

ПОКАЗАНИЯ. Возмещение глутамина при повышенном его потреблении у взрослых и детей в рамках полного или смешанного парентерального питания: гиперметаболическое или гиперкатаболическое состояние обмена веществ (на фоне множественных травм, ожогов, тяжелых хирургических вмешательств, сепсиса, тяжелых воспалительных процессов, иммунодефицита, злокачественных новообразований).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- непереносимость одного из компонентов препарата;
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина <25 мл/мин);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелый метаболический ацидоз.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данные о применении препарата у беременных женщин, кормящих матерей отсутствуют. Препарат следует назначать беременным только в случае, когда польза для матери превышает потенциальный вред для плода. При применении препарата у кормящих матерей грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *В/в*, капельно.

Дипептивен является концентрированным раствором, не предназначенным для прямого введения. Перед вливанием его необходимо смешать с совместимым раствором-носителем (0,9% раствор натрия хлорида, 5 или 10% раствор декстрозы или содержащий аминокислоты 10% инфузионный раствор). Одну объемную часть препарата Дипептивен необходимо смешать примерно с пятью объемными частями раствора-носителя (например 100 мл препарата Дипептивен смешать с 500 мл 10% раствора аминокислот). При этом соотношение дозы аминокислот в 100 мл препарата Дипептивен (20 г N(2)-L-аланил-L-глутамина) и 500 мл раствора-носителя — 10% раствора аминокислот (50 г аминокислот) составляет 2:5, что не превышает долю препарата Дипептивен в 30% от общего количества вводимых аминокислот.

Выбор центральной или периферической вены для введения зависит от конечной осмолярности смеси.

Дипептивен предназначен для инфузии в центральные вены после добавления к совместимому инфузионному раствору.

Смеси растворов с осмолярностью более 800 мосмоль/л должны вводиться в центральные вены.

Взрослые и дети. Доза зависит от тяжести гиперкатаболического состояния пациента и потребностей в аминокислотах.

При парентеральном питании максимальная суточная доза составляет 2 г/кг аминокислот.

При расчете потребности должно учитываться добавление аланина и глутамина при введении препарата Дипептивен. Доля аминокислот, поступающих при введении препарата Дипептивен, не должна превышать примерно 30% от общего количества вводимых аминокислот.

Суточная доза — 1,5–2,5 мл/кг препарата Дипептивен (эквивалентно 0,3–0,5 г/кг N(2)-L-аланил-L-глутамина). Это соответствует 100–175 мл/сут препарата Дипептивен для пациента с массой тела 70 кг. Максимальная суточная доза — 2,5 мл/кг (эквивалентно 0,5 г/кг N(2)-L-аланил-L-глутамина).

Максимальная суточная доза в 0,5 г/кг N(2)-L-аланил-L-глутамина должна поступать в сочетании с совместимыми растворами аминокислот, обеспечивая примерно 1 г/кг/сут аминокислот. В результате суточная доза составляет примерно 1,5 г/кг аминокислот.

Рекомендуются следующие показатели при добавлении аминокислот к раствору-носителю:

- при потребности в аминокислотах 1,2 г/кг/сут — 0,8 г/кг аминокислот с добавлением 0,4 г/кг N(2)-L-аланил-L-глутамина;
- при потребности в аминокислотах 1,5 г/кг/сут — 1 г/кг аминокислот с добавлением 0,5 г/кг N(2)-L-аланил-L-глутамина;
- при потребности в аминокислотах 2 г/кг/сут — 1,5 г/кг аминокислот с добавлением 0,5 г/кг N(2)-L-аланил-L-глутамина.

Скорость вливания определяется скоростью вливания раствора-носителя и не должна превышать 0,1 г/кг/ч аминокислот. C_{max} N(2)-L-аланил-L-глутамина для терапевтического применения составляет 3,5%.

Длительность применения — не более 3 нед. Однако опыт применения препарата Дипептивен продолжительностью более 9 дней ограничен.

Указание, при необходимости, особенностей действия лекарственного препарата при первом приеме или при его отмене. Данные отсутствуют.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежелательные эффекты при правильном применении неизвестны. Редко — аллергические реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При смешивании с раствором-носителем (0,9% натрия хлорид, 5 или 10% раствор декстрозы, раствор аминокислот) необходимо строго соблюдать правила асептики, предварительно убедиться в совместимости растворов и обеспечить их полное смешивание.

Дипептивен можно вводить в/в вместе с растворами аминокислот для парентерального питания или в многокамерные пакеты для парентерального питания.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при превышении скорости вливания могут возникнуть озноб, тошнота, рвота.

Лечение: при возникновении побочных реакций введение препарата следует немедленно прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При введении препарата Дипептивен пациентам с компенсированной печеночной недостаточностью необходим мониторинг показателей функции печени. Необходимо контролировать электролитный состав и осмолярность плазмы, водный баланс, кислотно-основное состояние, а также динамически определять показатели функции печени (активность ЩФ, АЛТ, АСТ и концентрацию билирубина в плазме). Кроме того, нужно мониторировать симптомы гипераммониемии.

Выбор пути введения между центральной и периферической венами зависит от осмолярности приготовленного раствора для инфузии. Верхний предел осмолярности раствора для введения в периферическую вену обычно составляет 800 мосмоль/л, но он может быть пересмотрен в зависимости от возраста, общего состояния пациента, а также состояния периферических вен.

Перед применением флакон и раствор в нем должны быть тщательно осмотрены. Можно использовать только прозрачные растворы без взвешенных частиц в неповрежденных флаконах.

Препарат должен быть использован сразу после вскрытия флакона.

Флакон предназначен только для однократного применения.

Дипептивен не должен храниться после добавления других компонентов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Не влияет.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20%.* В стеклянных флаконах (гидролитическое стекло II класса Евр. Фарм) с нанесением или без риски методом литья, закрытых резиновыми (галобутиловые) пробками (Евр. Фарм.), обкатанными алюминиевыми колпачками, с пластиковыми крышками для контроля первого

вскрытия, 50 или 100 мл. 10 фл. с держателями или без в картонной коробке (для стационаров).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Для стационаров.

Доцетаксел (Docetaxel*)*

Синонимы

Таксотер®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 253

Железа (III) гидроксид декстран (Ferric (III) hydroxide destrane)

Синонимы

Феррум Лек®: р-р для в/м введ. *(Сандоз ЗАО)* 293

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)* 169

Феррум Лек®: сироп, табл. жев. *(Сандоз ЗАО)* 293

Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Ferric (III) hydroxide sacharose complex)

Синонимы

Ликферр100®: р-р для в/в введ. *(Сотекс ФармФирма)* 163

Железа (III) гидроксид полимальтозат + Фолиевая кислота Ferric (III) hydroxide polymaltosate + Folic acid)*

Синонимы

Мальтофер® Фол: табл. жев. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 177

Железа карбоксимальтозат (Ferric carboxymaltosate)

Синонимы

Феринжект®: р-р для в/в введ. *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 288

Железа сульфат + Аскорбиновая кислота (Ferrous sulfate + Ascorbic acid*)*

Синонимы

Сорбифер Дурулес: табл. п.о. EGIS Pharmaceuticals PLC) 242

Золедроновая кислота (Zoledronic acid*)*

Синонимы

Резокластин ФС: конц. для р-ра д/инф. *(Ф-Синтез ЗАО)* 236

Иматиниб (Imatinib*)*

Синонимы

Филахромин® ФС: капс. *(Ф-Синтез ЗАО)* 299

ИНЛИТА® (INLYTA)

Акситиниб*. 48

Pfizer (США)

табл. п.п.о. 1 мг или 5 мг, бл. 14, пач. картон. 4
Инлита®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. . . . . 1 табл.

активное вещество:
акситиниб. . . . . 1 мг
5 мг

вспомогательные вещества: МКЦ — 63,25/107,43 мг; лактозы моногидрат — 32/56 мг; кроскармеллоза натрия — 3/5,25 мг; магния стеарат — 0,75/1,32 мг

оболочка пленочная: Opadry красный (гипромеллоза — 1,12/1,96 мг, титана диоксид — 0,68/1,2 мг, лактозы моногидрат — 1,6/2,8 мг, триацетин — 0,32/0,56 мг, краситель железа оксид красный — 0,28/0,48 мг) — 4/7 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг:* красные овальные, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне, «1» и «XNB» — на другой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг: красные треугольные, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне, «5» и «XNB» — на другой.

На поперечном разрезе видны 2 слоя. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоопухолевое, ингибитор тирозинкиназы.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Механизм действия*

Акситиниб представляет собой мощный и селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (*vascular endothelial growth factor receptors — VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3*), участвующих в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных новообразований. Было показано, что акситиниб обеспечивает мощное ингибирование *VEGFR*-опосредованной пролиферации и выживаемости клеток эндотелия. Акситиниб ингибирует фосфорилирование *VEGFR-2* в сосудах ксенотрансплантатов злокачественных новообразований, экспрессирующих рецепторы-мишени *in vivo* и обеспечивает замедление опухолевого роста, регресс и ингибирование метастазирования многих экспериментальных моделей злокачественных новообразований.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. $T_{1/2}$ акситиниба из плазмы крови варьирует от 2,5 до 6,1 ч. Прием акситиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки приводит к менее чем двукратному кумулированию акситиниба по сравнению с однократным приемом. Ввиду короткого $T_{1/2}$ акситиниба, равновесное состояние, как ожидается, достигается в течение 2–3 дней после начала терапии.

Всасывание и распределение. T_{max} акситиниба в плазме крови — 4 ч после приема; медиана T_{max} в плазме крови варьирует от 2,5 до 4,1 ч.

Прием акситиниба вместе с пищей с умеренным содержанием жиров при-

водит к снижению значений экспозиции на 10% по сравнению с приемом натощак. Прием акситиниба вместе с высококалорийной пищей приводит к снижению значений экспозиции на 190% по сравнению с приемом натощак. Таким образом, акситиниб может приниматься вне зависимости от приема пищи.

Средние значения C_{max} и AUC возрастают пропорционально повышению дозы акситиниба в диапазоне доз от 5 до 10 мг. Связывание акситиниба *in vitro* с белками плазмы крови человека составляет ≥99% (преимущественно — с альбумином, в умеренной степени — с α_1-кислым гликопротеином). При приеме акситиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки после приема пищи геометрическая средняя C_{max} и суточное значение AUC у больных распространенным почечно-клеточным раком составляли 27,8 нг/мл и 265 нг·ч/мл соответственно. Геометрическое среднее клиренса и V_d составляли 38 л/ч и 160 л соответственно.

Метаболизм и выведение. Акситиниб преимущественно метаболизируется в печени с участием изоферментов CYP3A4/5 и в меньшей степени — CYP1A2, CVP2C19 и УДФ-ГТ 1A1 (UGT1A1). После перорального приема меченого радиоактивным изотопом акситиниба в дозе 5 мг 30–60% введенной дозы радиоактивности обнаруживалось в фекалиях и 23% — в моче. На долю неизмененного акситиниба приходилось 12% введенной дозы, и он являлся основным компонентом, обнаруживавшимся в фекалиях, но не обнаруживался в моче. В моче большая доля радиоактивности приходилась на карбоновую кислоту — производное акситиниба и его сульфоксидный метаболит. В плазме крови на долю N-глюкуронида приходилась наибольшая доля циркулирующей радиоактивности (50%), на долю неизмененного акситиниба и его сульфоксидного метаболита приходилось приблизительно 20% циркулирующей радиоактивности.

Сульфоксидный и N-глюкуронидный метаболиты обладали приблизительно в 400 и 8000 раз меньшей активностью *in vitro* соответственно в отношении VEGFR-2 по сравнению с неизмененным акситинибом.

Особые группы пациентов

Пол, раса и возраст. Было показано отсутствие клинически значимого влияния возраста, пола, массы тела, расы, функции почек, генотипов УДФ-ГТ 1A1 или CYP2C19 на параметры фармакокинетики акситиниба.

Дети. Применение акситиниба у пациентов младше 18 лет не исследовалось.

Нарушение функции печени. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что акситиниб метаболизируется преимущественно в печени. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, значения системной экспозиции акситиниба у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А но классификации Чайлд-Пью) были идентичны, а у пациентов с нарушением функции печени средней степени выраженности (класс В по классификации Чайлд-Пью) — выше. Применение акситиниба у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не исследовалось.

Нарушение функции почек. Применение акситиниба у пациентов с нарушением функции почек не исследовалось. На основании фармакокинетического популяционного анализа не были отмечены значительные отличия клиренса акситиниба у пациентов с имеющимся нарушением функции почек средней и тяжелой степени (15 мл/мин ≤Cl креатинина <89 мл/мин).

ПОКАЗАНИЯ. Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к акситинибу и другим компонентам препарата;
- тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- артериальные тромбоэмболии в течение предшествующих 12 мес;
- венозные тромбоэмболии в течение предшествующих 6 мес;
- метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующее лечение;
- недавно перенесенные или имеющиеся в настоящее время желудочно-кишечные кровотечения;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

С осторожностью: наличие факторов риска артериальных тромбоэмболий (такие как транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения); венозных тромбоэмболий (такие как тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен и окклюзии или тромбозы центральной вены сетчатки) в т.ч. в анамнезе; дефицит лактазы, непереносимость лактозы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; нарушение функции почек тяжелой степени (Cl креатинина <15 мл/мин).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Адекватные и хорошо контролируемые исследования акситиниба при применении в период беременности у человека не проводились. Акситиниб может вызвать повреждение плода при применении в период беременности. Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о необходимости избегать наступления беременности на фоне и в течение 1 нед после терапии акситинибом. При применении данного препарата в период беременности (по жизненными показаниям, когда другие ЛС нельзя применять или они неэффективны) или при наступлении беременности у пациентки, получающей акситиниб, она должна быть проинформирована о потенциальном риске развития нежелательных эффектов у плода.

Исследования влияния акситиниба на продукцию грудного молока у женщин, его способность проникать в грудное молоко или оказывать негативное влияние на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не проводились. С учетом того, что многие лекарственные препараты проникают в грудное молоко, а также возможности развития серьезных нежелательных реакций у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует либо прекратить грудное кормление, либо завершить терапию акситинибом, принимая во внимание важность данного препарата для матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, проглатывая целиком, запивая стаканом воды, вне зависимости от приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 2 раза в сутки с интервалом между приемами приблизительно 12 ч.

При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время.

Терапию продолжают до тех пор пока наблюдается положительный эффект от лечения или пока не будет отмечаться развитие тяжелой токсичности, которую невозможно контролировать назначением дополнительной терапии или с помощью коррекции дозы акситиниба.

Рекомендации по коррекции дозы

Повышение и снижение дозы препарата рекомендуется проводить в зависимости от индивидуальной оценки безопасности и переносимости.

Пациентам, переносящим препарат Инлита® в начальной дозе (5 мг 2 раза в сутки) без развития нежелательных реакций выше 2-й степени тяжести согласно Общим критериям оценки степени тяжести нежелательных явлений (*Common Terminology Criteria for Adverse Events — CTCAE*) в течение двух последовательных недель, при условии, что АД не превышает 150/90 мм рт.ст. и нет необходимости в приеме стандартной гипотензивной терапии, возможно повышение дозы препарата до 7 мг 2 раза в сутки. Затем с использованием тех же критериев пациентам, переносящим акситиниб в дозе 7 мг 2 раза в сутки, возможно дальнейшее повышение дозы препарата до максимальной — 10 мг 2 раза в сутки.

Для коррекции некоторых нежелательных реакций может потребоваться временная или полная отмена, и/или снижение дозы акситиниба. При необходимости допускается снижение дозы акситиниба до 3 мг 2 раза в сутки, затем — до 2 мг 2 раза в сутки.

Коррекция дозы в зависимости от расы, пола или массы тела пациента не требуется.

Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4/5. Рекомендуется подбор альтернативных препаратов, не ингибирующих изоферменты CYP3A4/5 или ингибирующих их активность в минимальной степени. Режимы коррекции дозы акситиниба при его применении у пациентов, получающих мощные ингибиторы изоферментов CYP3A4/5, не изучались. В случае необходимости одновременного применения дозу акситиниба рекомендуется снизить приблизительно наполовину (например с начальной дозы 5 мг 2 раза в сутки до 2 мг 2 раза в сутки). Последующие дозы препарата следует увеличивать или уменьшать в зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности. После отмены мощного ингибитора (через 3–5 $T_{1/2}$ данного ингибитора) следует рассмотреть вопрос о возврате к дозе акситиниба, которую пациент получал до начала терапии мощным ингибитором изоферментов CYP3A4/5.

Одновременное применение с мощными индукторами изоферментов CYP3A4/5. Рекомендуется подбор альтернативных препаратов, не индуцирующих изоферменты CYP3A4/5 или индуцирующих их активность в минимальной степени, для комбинирования с акситинибом. Режимы коррекции дозы акситиниба при его применении у пациентов, получающих мощные индукторы изоферментов CYP3A4/5, также не изучались. В случае необходимости одновременного применения рекомендуется постепенно повысить дозу акситиниба при тщательном мониторинге состояния пациента на предмет развития симптомов токсичности. После отмены мощного индуктора изоферментов CYP3A4/5 необходимо немедленно вернуться к дозе акситиниба, которую пациент получал до начала комбинированной терапии.

Нарушение функции печени. Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) не требуется. У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуется снижение дозы акситиниба приблизительно вдвое. Применение препарата Инлита® не изучалось у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (Cl креатинина <15 мл/мин) препарат Инлита® следует принимать с осторожностью.

Пожилые пациенты. Коррекция дозы препарата не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее частыми (≥20%) нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии акситинибом, являлись диарея, повышение АД, утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, снижение массы тела, рвота, астения и запор.

Частота развития нежелательных реакций представлена по следующей классификации: очень часто — ≥10%; часто — ≥1 и <10%; нечасто — ≥0,1 и <1%; редко — ≥0,01 и <0,1%; очень редко — <0,01%; частота неизвестна — невозможно определить на основании имеющихся данных.

Со стороны сердца и сосудов: очень часто — артериальная гипертензия, кровотечение (в т.ч. носовое кровотечение, гематурия, кровохарканье, ректальное кровотечение, кровоизлияние в головной мозг, желудочное кровотечение и кровотечение в нижнем отделе ЖКТ); часто — венозные эмболические и тромботические явления (в т.ч. легочная эмболия, окклюзия/тромбоз вены сетчатки и тромбоз глубоких вен), артериальные эмболические и тромботические явления (в т.ч. транзиторная ишемическая атака и острое нарушение мозгового кровообращения), явления сердечной недостаточности (в т.ч. сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, сердечно-легочная недостаточность, дисфункция левого желудочка, сниженная фракция выброса и правожелудочковая недостаточность), в некоторых случаях — с летальным исходом; нечасто — гипертонический криз.

Со стороны эндокринной системы: очень часто — гипотиреоз; часто — гипертиреоз.

Со стороны органа зрения: нечасто — окклюзия или тромбоз центральной вены сетчатки.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто — шум в ушах.

Со стороны ЖКТ: очень часто — диарея, рвота, тошнота, боль в области живота, стоматит, запор, диспепсия; часто — геморрой, боль в верхней части живота, перфорация ЖКТ, свищи, метеоризм, глоссодиния.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — гипербилирубинемия.

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто — снижение аппетита; часто — дегидратация, гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипокальциемия.

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль, дисгевзия; часто — головокружение; нечасто — синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ), инсульт.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто — артралгия, боль в конечностях; часто — миалгия.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто — анемия, полицитемия, тромбоцитопения; нечасто — нейтропения, лейкопения.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто — диспноэ, кашель, дисфония; часто — кровохарканье, боль в ротоглотке.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ладонно-подошвенный синдром), кожная сыпь, сухость кожи; часто — эритема, кожный зуд, алопеция.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто — протеинурия; часто — почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — повышенная утомляемость, астения, воспаление слизистых оболочек.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто — снижение массы тела; часто — повышение концентрации креатинина, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, липазы, амилазы; гипогликемия, гипергликемия, снижение концентрации бикарбонатов, гипернатриемия, гипонатрие-

мия, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, снижение концентрации тромбоцитов, белых кровяных телец, лимфоцитов, снижение концентрации гемоглобина, повышение концентрации тиреотропного гормона.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Ингибиторы изоферментов CYP3A4/5*

Следует избегать одновременного применения акситиниба с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4/5, в частности с кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, эритромицином, атазанавиром, индинавиром, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином и вориконазолом.

Одновременное применение с кетоконазолом (мощный ингибитор изоферментов CYP3A4/5), приводит к повышению концентрации акситиниба в плазме крови у здоровых добровольцев.

Грейпфрут или грейпфрутовый сок также могут повышать концентрацию акситиниба в плазме крови, и их одновременного применения следует также избегать.

Рекомендуется подбор альтернативных препаратов, не ингибирующих изоферменты CYP3A4/5 или ингибирующих их активность в минимальной степени. При необходимости комбинирования акситиниба с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4/5 рекомендуется снижение его дозы (см. «Способ применения и дозы»).

Ингибиторы изоферментов CYP1A2 и CYP2C19

Изоферменты CYP1A2 и CYP2C19 поддерживают меньшую часть (<10%) путей метаболизма акситиниба. Влияние мощных ингибиторов этих изоферментов на фармакокинетику акситиниба не изучалось. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении акситиниба и мощных ингибиторов изоферментов CYP1A2 и CYP2C19, т.к. при этом концентрация акситиниба в плазме крови может повышаться.

Индукторы изоферментов CYP3A4/5

Следует избегать одновременного применения акситиниба с мощными индукторами изоферментов CYP3A4/5, в частности рифампицином, дексаметазоном, фенитоином, карбамазепином, рифабутином, рифапентином, фенобарбиталом и препаратами зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*). Рифампицин (мощный индуктор изоферментов CYP3A4/5) снижает средние значения AUC акситиниба у здоровых добровольцев. Рекомендуется подбор альтернативных препаратов, не индуцирующих изоферменты CYP3A4/5 или индуцирующих их активность в минимальной степени, для комбинирования с акситинибом. Средние ингибиторы изоферментов CYP3A4/5 (такие как бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил и нафциллин) также могут снижать концентрацию акситиниба в плазме крови, и их одновременного применения следует по возможности избегать.

Индукция изофермента CYP1A2 во время курения

Изофермент CYP1A2 поддерживает меньшую часть (<10%) путей метаболизма акситиниба. Влияние индукции изофермента CYP1A2, вызванной курением, на фармакокинетику акситиниба полностью не изучено. Следует учитывать возможность снижения концентрации акситиниба в плазме крови при применении акситиниба у курильщиков.

Исследования способности акситиниба к ингибированию и индукции цитохрома P450 и уридин 5'-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT) in vitro

Было показано *in vitro*, что акситиниб в терапевтических концентрациях в плазме крови не ингибирует активность изоферментов CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 или UGT1A1.

В исследованиях *in vitro* также отмечалось, что акситиниб обладает потенциальной способностью к ингибированию активности изофермента CYP1A2. По-

этому одновременный прием акситиниба с субстратами изофермента CYP1A2 может приводить к повышению концентрации последних (например теофиллина) в плазме крови.

В исследованиях *in vitro* также было показано, что акситиниб обладает потенциальной способностью ингибировать изофермент CYP2C8. Однако одновременное применение акситиниба с паклитакселом, являющимся субстратом изофермента CYP2C8, не приводило к повышению концентрации последнего в плазме крови у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями, что свидетельствует об отсутствии клинически значимого ингибирования изофермента CYP2C8 в данных условиях.

В исследованиях *in vitro* с использованием гепатоцитов человека отмечалось, что акситиниб не индуцирует изоферменты CYP1A1, CYP1A2 или CYP3A4/5. Поэтому не ожидается снижение концентрации в плазме крови субстратов данных изоферментов при их одновременном применении с акситинибом *in vivo*.

Исследования способности акситиниба к взаимодействию с Р-гликопротеином in vitro

В исследованиях *in vitro* было показано, что акситиниб способен ингибировать Р-гликопротеин, однако данный эффект не ожидается при наличии акситиниба в плазме крови в терапевтических концентрациях. Поэтому на фоне терапии акситинибом не ожидается повышение концентрации дигоксина или других субстратов Р-гликопротеина в плазме крови *in vivo*.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* сообщалось о случае непреднамеренной передозировки препарата у одного пациента, когда он принимал акситиниб в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней, после чего у него отмечалось головокружение (1-й степени тяжести). В клиническом исследовании акситиниба с подбором доз пациенты получали препарат в начальной дозе 10 мг 2 раза в сутки или 20 мг 2 раза в сутки. При этом у них отмечалось повышение АД, ассоциированное с ним развитие судорог и фатальное кровохаркание.

Лечение: специфическое лечение передозировки акситиниба не разработано. При подозрении на передозировку следует приостановить терапию акситинибом и провести необходимое поддерживающее лечение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Явления сердечной недостаточности.* В ходе терапии акситинибом необходимо периодически мониторировать признаки и симптомы сердечной недостаточности. Лечение явлений сердечной недостаточности может потребовать временного или постоянного прекращения приема акситиниба и/или снижения его дозы.

Артериальная гипертензия. Имеются сообщения о повышении АД при применении препарата Инлита®. В основном данный побочный эффект отмечается в течение 1-го мес терапии, преимущественно в первые 4 дня. Перед началом терапии акситинибом необходимо скорректировать АД. В дальнейшем необходим тщательный мониторинг пациентов на предмет повышения АД и при необходимости — назначение стандартной гипотензивной терапии. При развитии персистирующей артериальной гипертензии, несмотря на применение гипотензивных средств, необходимо снижение дозы акситиниба. Следует прекратить терапию акситинибом при развитии тяжелой и устойчивой артериальной гипертензии, которая не поддается гипотензивной терапии и не купируется на фоне снижения дозы препарата Инлита®. Также следует оценить целесообразность отмены терапии акситинибом при появлении признаков гипертонического криза. Следует учитывать, что после отмены акситиниба пациенты, получающие гипотензивные средства, должны наблюдаться на предмет артериальной гипотензии.

Артериальная тромбоэмболия. Имеются сообщения о развитии артериальной тромбоэмболии (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и окклюзия артерии сетчатки), включая 2 случая с летальным исходом, связанные с нарушением мозгового кровообращения. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Инлита® у пациентов с факторами риска артериальной тромбоэмболии или имеющих подобные эпизоды в анамнезе. Следует учитывать, что препарат Инлита® не исследовался у пациентов, перенесших артериальную тромбоэмболию в предшествующие 12 мес.

Венозная тромбоэмболия. Также имеются сообщения о развитии венозной тромбоэмболии (в т.ч. тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, окклюзия вен сетчатки и тромбоз вен сетчатки), включая случаи тромбоэмболии легочной артерии с летальным исходом. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Инлита® у пациентов с факторами риска венозной тромбоэмболии или имеющих подобные эпизоды в анамнезе. Следует также учитывать, что препарат Инлита® не исследовался у пациентов, перенесших венозную тромбоэмболию в предшествующие 6 мес.

Нарушения функции щитовидной железы. Рекомендуется проводить исследование функции щитовидной железы до начала терапии акситинибом, а затем периодически — во время лечения. Коррекция гипотиреоза и гипертиреоза должна проводиться в соответствии со стандартными принципами до достижения эутиреоидного состояния.

Оценка концентрации гемоглобина или гематокрита. На фоне терапии акситинибом может наблюдаться повышение концентрации гемоглобина или гематокрита, отражающее увеличение эритроцитарной массы в организме. Этот феномен может повышать риск развития тромбоэмболий. Рекомендуется проводить мониторинг концентрации гемоглобина или гематокрита перед началом терапии акситинибом и периодически во время нее. Коррекция повышения концентрации гемоглобина или гематокрита выше ВГН производится в соответствии со стандартными принципами.

Кровотечения. Сообщалось о случаях развития кровотечений у пациентов, получавших акситиниб (в т.ч. внутричерепное кровоизлияние, гематурия, кровохарканье, кровотечение из нижних отделов ЖКТ и мелена), включая 1 случай с летальным исходом (желудочное кровотечение). Необходимо учитывать, что препарат Инлита® не исследовался у пациентов с признаками метастатического поражения головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующего лечения, а также у пациентов с недавно перенесенными или имеющимися в настоящее время желудочно-кишечными кровотечениями. В связи с этим, не следует применять препарат Инлита® у этих групп пациентов. При развитии любых кровотечений, требующих оказания медицинской помощи, следует временно прекратить терапию акситинибом.

Перфорация ЖКТ и образование свищей. В клинических исследованиях сообщалось о случаях развития перфорации ЖКТ и образования свищей, включая случаи с летальным исходом. На фоне терапии акситинибом необходимо осуществление периодического мониторинга на предмет клинических проявлений данных состояний.

Нарушения заживления ран. Формальные исследования влияния акситиниба на процессы заживления ран не проводились.

Терапию акситинибом следует прекратить не менее чем за 24 ч до выполнения планового оперативного вмешательства. Решение о возобновлении терапии акситинибом в послеоперационном периоде должно основываться на результатах клинической оценки течения раневого процесса.

СОЗЛ. Представляет собой неврологическое нарушение, которое может проявляться головной болью, судорогами, заторможенностью, спутанностью сознания, слепотой и другими зрительными и неврологическими расстройствами. При этом возможно повышение АД от легкой до тяжелой степени тяжести. Диагноз СОЗЛ подтверждается магнитно-резонансной томографией. Следует прекратить применение препарата Инлита® у пациентов с клиническими проявлениями СОЗЛ. Безопасность возобновления терапии акситинибом у пациентов с СОЗЛ в анамнезе неизвестна.

Протеинурия. Рекомендуется обследование на наличие протеинурии до начала терапии акситинибом и периодически на фоне лечения. При развитии протеинурии средней или тяжелой степени выраженности необходимо снижение дозы или временная отмена препарата Инлита®.

Повышение активности печеночных ферментов. Рекомендуется исследование активности АЛТ и АСТ и концентрации билирубина до начала терапии акситинибом и периодически на фоне лечения.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими сложными механизмами. Исследований влияния акситиниба на способность управлять автомобилем и работать с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания, не проводилось. Пациенты должны быть проинформированы о возможности развития некоторых нежелательных эффектов, в частности, головокружения и/или утомляемости, на фоне терапии препаратом Инлита®.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг и 5 мг.* В блистере из алюминиевой фольги, 14 шт. 2 или 4 блистера в картонной пачке.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ. Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ. Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия.

Претензии потребителей направлять по адресу представительства корпорации «Пфайзер Эйч.Си.Пи. Корпорэйшн»: 123317, Москва, Пресненская наб., 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Тел.: +7 (495) 287-50-00; факс: +7 (495) 287-53-00/287-50-67.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Кабазитаксел (Cabazitaxel*)*

Синонимы

Джевтана®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 129

КЕТОНАЛ® (KETONAL®)

Кетопрофен* **162**

Сандоз ЗАО (Россия)

р-р для в/в и в/м введ. 50 мг/мл, амп. темн. стекл. 2 мл, бл. 5, пач. картон. 2 П N013942/01
Кетонал®

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения . . . . . 1 амп.

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кетопрофен — НПВП, обладающий противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием.

Благодаря ингибированию ЦОГ-1 и -2 и частично — липооксигеназы, Кетопрофен подавляет синтез ПГ и брадикинина, стабилизирует лизосомальные мембраны.

Кетопрофен не оказывает отрицательного влияния на состояние суставного хряща.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодоступность — более 90%. Связь с белками плазмы — 99%. C_{max} препарата в плазме достигается при парентеральном введении через 15–30 мин. Кетопрофен проникает в синовиальную жидкость. 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, в основном (более 90%) в форме глюкуронида кетопрофена, и приблизительно 10% — через кишечник. В связи с быстрым метаболизмом кетопрофена его биологический $T_{1/2}$ составляет менее 2 ч.

ПОКАЗАНИЯ. Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в том числе:

- 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: слабый, умеренный и выраженный при тендините, бурсите, миалгии, невралгии, радикулите; головной боли; мигрени; 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. аднексит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам или другим НПВП;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости 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, тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия, 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; наличие инфекции *Helicobacter pylori*; бронхиальная астма в анамнезе; клинически выраженные сердечно-сосудистые, цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических артерий; дислипидемия; печеночная недостаточность; гипербилирубинемия; алкогольный цирроз печени; хроническая почечная недостаточность (Cl креатинина 30–60 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; заболевания крови; дегидратация; сахарный диабет; курение; пожилой возраст; длительное применение НПВП; сопутствующая терапия антикоагулянтами (например варфарин), антиагрегантами (например ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными ГКС (например преднизолон), СИОЗС (например циталопрам, сертралин, пароксетин, флуоксетин).

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 (≈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.

Применение кетопрофена в III триместре беременности противопоказано из-за возможности развития слабости родовой активности матки и/или преждевременного закрытия артериального 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 амп.) 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 амп.) 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 амп.) 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 суппозиториев.

Максимальная доза кетопрофена составляет 200 мг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. По данным ВОЗ, нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна (частоту возникновения явле-

ний нельзя определить на основании имеющихся данных).

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: редко — геморрагическая анемия, гемолитическая 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: часто — бессонница, депрессия, астения; нечасто — головная боль, головокружение, сонливость; редко — парестезии, спутанность или потеря сознания, периферическая полинейропатия; частота неизвестна — судороги, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны органов чувств: редко — нечеткость зрения, шум в ушах, конъюнктивит, сухость слизистой оболочки глаза, боль в глазах, снижение слуха.

Со стороны ССС: нечасто — тахикардия; частота неизвестна — сердечная недостаточность, повышение АД, вазодилатация.

Со стороны дыхательной системы: редко — обострение бронхиальной астмы, 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, НПВП-гастропатия; нечасто — запоры, диарея, вздутие живота, гастрит; редко — пептическая язва, стоматит; очень редко — обострение язвенного колита или болезни Крона, десневое, желудочно-кишечное, геморроидальное кровотечение, мелена, перфорация органов ЖКТ.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко — гепатит, повышение активности печеночных ферментов и билирубина.

Со стороны кожных покровов: нечасто — кожная сыпь, кожный зуд; частота неизвестна — фотосенсибилизация, алопеция, крапивница, ангионевротический отек, эритема, буллезная сыпь, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны мочевыделительной системы: редко — цистит, уретрит, гематурия; очень редко — острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, аномальные значения показателей функции почек.

Прочее: нечасто — периферические отеки, усталость; редко — увеличение массы тела, кровохарканье, менометроррагия, одышка, жажда, мышечные подергивания.

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 калийсберегающими диуретиками или ингибиторами АПФ, НПВП, низкомолекулярными гепаринами, циклоспорином, такролимусом и триметопримом повышает риск развития гиперкалиемии.

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 ПГ, мониторинг дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, специфического антидота не обнаружено, гемодиализ малоэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При длительном применении НПВП необходимо следить за состоянием крови, а также функции почек и печени, особенно у больных пожилого возраста, проводить анализ кала на скрытую кровь.

В связи со светочувствительностью препарата, флаконы с инфузионным раствором должны быть обернуты в темную бумагу или фольгу. 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.

При возникновении нарушений со стороны органов зрения лечение следует незамедлительно прекратить. Как и другие НПВП, кетопрофен может маскировать признаки инфекционных 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 (кровотечения, 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 применять препарат.

Влияние на способности к концентрации внимания. Данных об отрицательном влиянии Кетонала® в рекомендуемых дозах на способности к управлению автомобилем или работе с механизмами нет. Вместе с тем, пациентам, отмечающим нестандартные эффекты при приеме Кетонала®, следует соблюдать осторожность при занятиях 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 гидролитического класса с точкой надлома красного цвета. На верхней части ампулы кольцо желтого цвета. На ампулу наклеивают этикетку. По 5 или 10 амп. в блистере. По 2 или 5 блистеров (по 5 амп.) помещают в картонную пачку. По 5 блистеров (по 10 амп.) помещают в картонную пачку (для стационаров).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КЕТОНАЛ® ДУО (KETONAL® DUO)

Кетопрофен* **162**

Сандоз ЗАО (Россия)

СОСТАВ

Капсулы с модифицированным высвобождением . . 1 капс.

ядро пеллет
активное вещество:
кетопрофен .... 150 мг
вспомогательные вещества: МКЦ; лактозы моногидрат; повидон; натрий кроскармеллоза; полисорбат 80
оболочка пеллет: эудрагит RS30D (этилакрилата, метилметакрилата и триметиламмониоэтилметакрилата сополимер [1:2:0,1]); эудрагит RL30D (этилакрилата, метилметакрилата и триметиламмониоэтилметакрилата сополимер [1:2:0,2]); триэтилцитрат; полисорбат 80; тальк; железа (III) оксид желтый (Е172); кремния диоксид коллоидный
оболочка капсулы: желатин; индигокармин (Е132); титана диоксид (Е171)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Капсула №1 с прозрачным корпусом и синей крышкой. Содержимое капсулы представляет собой белые и желтые пеллеты.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кетопрофен является НПВП, обладающим противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Благодаря ингибированию ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и, частично, липооксигеназы 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 пеллет, белые (около 60% от общего количества) и желтые

капс. с модиф. высвоб. 150 мг, бл. 10, пач. картон. 3 ЛСР-008841/08
Кетонал® ДУО

К

(покрытые оболочкой). Кетопрофен быстро высвобождается из белых пеллет и медленно — из желтых, что обусловливает 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 модифицированным 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 назначение препарата в минимальной терапевтической дозе.

У пациентов с почечной недостаточностью клиренс кетопрофена снижен, что также требует коррекции доз.

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), анти-

агрегантами (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 капс. 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. 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, анафилактоидные 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 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, менометроррагия.

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 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, препа-

ратов 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 ПГ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При длительном применении НПВП необходимо следить за состоянием крови, а также 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 способности 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 быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы с модифицированным высвобождением, 150 мг.* По 10 капс. в блистере; по 2 или 3 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Кетопрофен (Ketoprofen*)*

Синонимы

Кетонал®: р-р для в/в и в/м введ. *(Сандоз ЗАО)* 154

Кетонал® ДУО: капс. с модиф. высвоб. *(Сандоз ЗАО)* 158

Фламакс®: р-р для в/в и в/м введ. *(Сотекс ФармФирма)* 310

Клодроновая кислота (Clodronic acid*)*

Синонимы

Бонефос®: капс., конц. д/р-ра для в/в введ., табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 76

Левотироксин натрия (Levothyroxine sodium*)*

Синонимы

Эутирокс®: табл. *(МЕРК СЕРОНО)* 376

Левофлоксацин (Levofloxacin*)*

Синонимы

Хайлефлокс: табл. п.п.о. *(HiGlance Laboratories Pvt. Ltd.)* 317

Ленограстим (Lenograstim*)*

Синонимы

Граноцит® 34: лиоф. д/р-ра для в/в и п/к введ. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)*. 114

ЛИКФЕРР100®

Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс *145*

ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия)

р-р для в/в введ. 20 мг/мл, амп. темн. стекл. 5 мл, уп. контурн. пластик. (поддоны) 5, пач. картон. 1
Ликферр100®

СОСТАВ

Раствор для внутривенного введения .... **1 мл**

активное вещество:
железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (в пересчете на железо (III)..... .... 20 мг

вспомогательные вещества: натрия гидроксид — до pH 11; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* коллоидный, от красно-коричневого до коричневого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоанемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат железа, регулирует метаболические процессы. Представляет собой коллоидный раствор, который состоит из сфероидальных железо-углеводных 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 неизмененном виде невозможно. Железо (III) в этом комплексе связано со структурами, сходными с естественным ферритином.

Активное вещество препарата — железа (III) гидроксид сахарозный комплекс — при попадании в организм диссоциирует в ретикулоэндотелиальной системе на железо и сахарозу. Благодаря более низкой стабильности железа сахарата по сравнению с трансферрином наблюдается конкурентный обмен железа в пользу трансферрина. В результате за 24 ч переносится около 31 мг железа. Полициклический гидроксид железа (III) частично сохраняется в виде ферритина после комплексообразования 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_{ss} 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. Недопустимо 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 железа/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 непосредственно 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) × (Hb в норме — Hb больного (г/л) × 0,24 + депонированное железо (мг).

Для больных с массой тела менее 35 кг:

- количество депонированного железа = 15 мг/кг;
- нормальный показатель Hb = 130 г/л.

Для больных с массой тела более 35 кг:

- количество депонированного железа = 500 мг;
- нормальный показатель Hb = 150 г/л.

Коэффициент 0,24 = 0,0034 × 0,07 × 1000 (содержание железа в гемоглобине = 0,34%; объем крови = 7% от массы тела; коэффициент 1000 = перевод из граммов в милиграммы).

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.

Таблица

Общий объем препарата Ликферр100® для лечения

Масса тела, кг	Кумулятивная (курсовая) терапевтическая доза препарата Ликферр100® для введения							
	Hb 60 г/л		Hb 75 г/л		Hb 90 г/л		Hb 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

Масса тела, кг	Кумулятивная (курсовая) терапевтическая доза препарата Ликферр100® для введения							
	Hb 60 г/л		Hb 75 г/л		Hb 90 г/л		Hb 105 г/л	
	Fe, мг	мл	Fe, мг	мл	Fe, мг	мл	Fe, мг	мл
55	1680	84	1500	75	1300	65	1100	55
60	1800	90	1580	79	1360	68	1140	57
65	1900	95	1680	84	1440	72	1200	60
70	2020	101	1760	88	1500	75	1260	63
75	2120	106	1860	93	1580	79	1320	66
80	2220	111	1940	97	1660	83	1360	68
85	2340	117	2040	102	1720	86	1420	71
90	2440	122	2120	106	1800	90	1480	74

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 неделю.

Дети: имеются лишь ограниченные данные о применении препарата у детей. В случае необходимости рекомендуется вводить не более 0,15 мл препарата Ликферр100® (3 мг железа)/кг 1–3 раза в неделю, в зависимости от показателя Hb.

Максимально переносимая разовая доза для взрослых, в т.ч. пожилых (старше 65 лет) больных

Для струйного введения: 10 мл препарата Ликферр100® (200 мг железа), продолжительность введения — не менее 10 мин.

Для капельного введения: в зависимости 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.

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 гематологических 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 × 200 или необходимый объем препарата Ликферр100®, мл = количество единиц потерянной крови × 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 × 0,24 × (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 и получающие 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 ССС: 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 эпигастральной 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: анафилактоидные реакции, отек лица, отек гортани.
Прочие: астения, боль в груди, спине, чувство тяжести в груди, слабость, чувство недомогания, бледность, повышение температуры тела, озноб.
Местные реакции: боль и отек в месте введения (особенно при экстравазальном попадании препарата), флебит, ощущение жжения, гематома.
Если любые из указанных побочных эффектов усугубляются или развились любые другие побочные эффекты, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Недопустимо одновременное назначение препарата Ликферр100® с лекарственными формами железа для приема внутрь, т.к. уменьшается всасывание железа из ЖКТ. Лечение пероральными препаратами железа можно начинать не ранее чем через 5 дней после последней инъекции.
Ликферр100® можно смешивать в одном шприце только с 0,9% раствором натрия хлорида. Никакие другие растворы для в/в введения и терапевтические препараты добавлять не разрешается, поскольку существует риск преципитации и/или иного фармацевтического взаимодействия. Совместимость с контейнерами из иных материалов чем стекло, ПЭ и ПВХ, не изучена.
Если больной принимает другие препараты, необходимо проконсультироваться с врачом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* снижение АД (признаки коллапса проявляются в течение 30 мин), симптомы гемосидероза.
Лечение: симптоматическое, при необходимости — ЛС, связывающие железо (хелаторы), например дефероксамин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует строго соблюдать скорость введения препарата Ликферр100® (при быстром введении препарата может снижаться АД). Более высокая частота развития нежелательных побочных реакций (особенно — снижение АД), в т.ч. и тяжелых, ассоциируется с увеличением 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 контролировать параметры гемодинамики.

Ликферр100® должен назначаться только тем больным, у которых диагноз анемии подтвержден соответствующими лабораторными данными (например результатами определения ферритина сыворотки или показателями гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов и их параметров — среднего объема эритроцита или среднего содержания гемоглобина в эритроците).

В/в препараты железа могут вызывать аллергические или анафилактоидные реакции, которые могут быть потенциально опасными для жизни. Больные бронхиальной астмой, экземой, атопическими заболеваниями, поливалентной аллергией, аллергическими реакциями на иные препараты железа, а также пациенты, имеющие низкую железосвязывающую способность сыворотки и/или недостаточность фолиевой кислоты, имеют повышенный риск развития аллергических или анафилактоидных реакций (см. «Противопоказания», *С осторожностью*).

Исследования, проведенные у пациентов, имеющих реакции повышенной чувствительности к декстрану железа, показали отсутствие осложнений на фоне лечения препаратом.

Следует избегать проникновения препарата в околовенозное пространство, т.к. попадание препарата Ликферр100® за пределы сосуда приводит к некрозу тканей и коричневому окрашиванию кожи. В случае развития данного осложнения рекомендуется (если игла еще находится в сосуде) ввести небольшое количество 0,9% раствора натрия хлорида. Для ускорения выведения железа и предотвращения его дальнейшего проникновения в окружающие ткани рекомендуется нанесение на место инъекции гепаринсодержащих препаратов (гель или мазь наносят легкими движениями, не втирая).

Недопустимо введение препарата при наличии осадка.

В 1 мл препарата Ликферр100® содержится от 260 до 340 мг сахарозы. Эти данные необходимо учитывать пациентам с сахарным диабетом. При капельном введении препарата, в зависимости от показаний, максимально переносимая разовая доза может достигать 500 мг железа, что соответствует введению 8,5 г сахарозы. При пересчете данного количества углеводов в ХЕ (1 ХЕ = 12 г углеводов), оно соответствует 0,7 ХЕ.

Во время терапии стимуляторами эритропоэза обмен железа контролируется при помощи таких показателей, как концентрация ферритина сыворотки и насыщение трансферрина железом (НТЖ). Определение количества гипохромных эритроцитов и концентрации гемоглобина в ретикулоцитах помогает принять решение о необходимости назначения препаратов железа в/в, когда имеется гиперферритинемия и низкий НТЖ. Риск перегрузки железом компенсируется кровопотерями во время процедур, связанных с диализом (теряется 1–3 г железа в год). Следует регулярно контролировать концентрацию ферритина сыворотки. Концентрация ферритина сыворотки выше 500 мкг/л (при нормальном показателе С-реактивного белка), сохраняющаяся длительное время, может свидетельствовать о ятрогенной перегрузке железом. В таких случаях препараты железа следует отменять (терапия стимуляторами эритропоэза должна продолжаться). В связи с тем, что железо стимулирует рост большинства микроорганизмов, препараты железа следует отменять при развитии острых бактериальных инфекций. Также терапия препаратами железа в/в должна проводиться с осторожностью у пациентов с перманентными диализными катетерами.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с потенциально опасными механизмами. Рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или работе с потенциально опасными механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного введения, 20 мг/мл.* В ампулах светозащитного или бесцветного стекла по 5 мл. В контурной ячейковой упаковке 5 шт. 1 контурная ячейковая упаковка в пачке из картона. 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 *145*

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

СОСТАВ

Капли для приема внутрь . . . . 1 мл
активное вещество:
железо в виде полимальтозного комплекса гидроксида железа (III) . . . . 50 мг
вспомогательные вещества: натрия метилпарагидроксибензоат; натрия пропилпарагидроксибензоат; натрия гидроксид; вода очищенная; сахароза; ароматизатор кремовый
1 мл содержит 20 капель
1 капля содержит 2,5 мг железа

Сироп . . . . . 1 мл
активное вещество:
железо в виде полимальтозного комплекса гидроксида железа (III) . . . . 10 мг
вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат; пропилпарагидроксибензоат; натрия гидроксид; раствор сорбита 70%; этанол 96% (3,25 мг); вода; сахароза; ароматизатор кремовый

Таблетки жевательные . . . . 1 табл.
активное вещество:
железо в виде полимальтозного комплекса гидроксида железа (III) . . . 100 мг
вспомогательные вещества: декстраты; ванилин; натрия цикламат; тальк очищенный; макрогол 6000; ароматизатор шоколадный; порошок какао; МКЦ

Раствор для приема внутрь . . . . . 1 мл
активное вещество:
железо в виде полимальтозного комплекса гидроксида железа (III) . . . . 20 мг

капли для приема внутрь 50 мг/мл, фл.-кап. темн. стекл. 30 мл, пач. картон. 1
Мальтофер®

сироп 10 мг/мл, фл. темн. стекл. 150 мл [с доз. колп.], пач. картон. 1
Мальтофер®

М

р-р для приема внутрь 20 мг/мл, фл. стекл. 5 мл, пач. картон. 10
Мальтофер®

табл. жев. 100 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Мальтофер®

вспомогательные вещества: натрия метилпарагидроксибензоат; натрия пропилпарагидроксибензоат; натрия гидроксид; раствор сорбита 70%; вода очищенная; сахароза; ароматизатор кремовый

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капли для приема внутрь, раствор для приема внутрь и сироп:* раствор темно-коричневого цвета. *Таблетки жевательные:* плоскоцилиндрические коричневого цвета, с включениями белого цвета и риской.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит железа.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Содержит железо в виде полимальтозного комплекса гидроокиси железа (III). Данный макромолекулярный комплекс стабилен и не выделяет железо в виде свободных ионов в ЖКТ. Структура препарата Мальтофер® сходна с естественным соединением железа — ферритином. Благодаря такому сходству, железо (III) поступает из кишечника в кровь путем активного транспорта. 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 гидроокиси 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.

Препарат Мальтофер® не вызывает окрашивание эмали зубов.

ПОКАЗАНИЯ

- латентный дефицит железа и клинически выраженный дефицит железа (железодефицитная 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).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- перегрузка железом (например гемосидероз и гемохроматоз);
- нарушение утилизации железа (свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия);
- нежелезодефицитные анемии (гемолитическая или мегалобластная, вызванная недостатком витамина B_{12}).

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.).

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 неско-

Таблица

Суточные дозы препарата Мальтофер®

Категория больных	Форма препарата	Железодефицитная 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)	**

Категория больных	Форма препарата	Железодефицитная анемия	Латентный дефицит железа	Профилактика
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)

* 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.

льких 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 восполнение запасов железа происходит лишь спустя 2–3 мес после начала лечения.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны органов ЖКТ:* очень редко (≥0,001%, <0,01%) — ощущение переполнения, давления в эпигастральной области, тошнота, запор или диарея; возможно темное окрашивание кала, обусловленное выделением невсосавшегося 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 капельными дозаторами, закрытыми навинчиваемыми пластмассовыми крышками с предохранительными кольцами контроля первого вскрытия по 10 или 30 мл; в контейнерах полимерных (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 колпачками, 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 гидролитического 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 145

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) гидроксида полимальтозат ..... . 141–182 мг
эквивалентно содержанию железа — 50 мг

вспомогательные вещества: гидроксид натрия/кислота хлористоводородная — до pH 5,2– 6,5; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Раствор коричневого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит железа*.

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 воздействие 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 ретикуло-эндотелиальную систему, где расщепляется на составляющие — многоядерный железа 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. Выводятся 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 низ-

кого 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 (гемохроматоз, гемосидероз);
- нарушение утилизации железа (сидероахрестическая анемия, талассемия, 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. Противопоказано применять препарат в I триместре беременности.

В малых количествах неизмененное железо из полимальтозного комплекса 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
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 амп. 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 амп. (0,5 мл = 25 мг железа), от 5 до 10 кг — 1/2 амп. (1 мл = 50 мг железа), от 10 до 45 кг — 1 амп. (2 мл = 100 мг железа); взрослым — 2 амп. (4 мл = 200 мг железа). Если ответная реакция со стороны гематологических параметров (например увеличение уровня Hb примерно на 0,1 г/дл в сутки) 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 общепринятой — в верхний наружный квадрант большой ягодичной мышцы:
a) 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;
b) 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).

c) 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;

d) расположить иглу вертикально по отношению к поверхности кожи, под бóльшим углом к точке подвздошного сочленения, чем к точке бедренного сустава (см. Рисунок 4);

e) после инъекции медленно извлечь иглу и прижать пальцем участок кожи, прилегающий к месту инъекции, примерно на 1 мин;

f) 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): окрашивание кожи, 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 железосодержащими 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 на способность 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 амп. 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* . . . . . *. . . . 145*

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоанемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Мальтофер® Фол содержит железо в виде полимальтозного комплекса гидроокиси 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 кишечника 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 гидроокиси 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

табл. жев., бл. 10, пач. картон. 3
Мальтофер® Фол

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, гемосидероз);
- нарушение утилизации железа (свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия, талассемия);
- нежелезодефицитные анемии (гемолитическая анемия или мегалобластная анемия, вызванная недостатком витамина B_{12}).

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 восполнение запасов железа происходит лишь спустя 2–3 мес после начала лечения.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Очень редко (≥0,001%, <0,01%) могут отмечаться признаки раздражения ЖКТ (ощущение переполнения, давления в эпигастральной области, тошнота, запор или диарея), а также аллергические реакции на фолиевую кислоту.

Возможно темное окрашивание стула, обусловленное выделением невсосавшегося 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 таблетка 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 блистерах по 10 шт.; в пачке картонной 1 или 3 блистера.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

МИКОСИСТ® (MYCOSYST®)

Флуконазол* **315**

Gedeon Richter (Венгрия)

капс. 150 мг, бл. 1, пач. картон. 2
Микосист®

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 безводная — 49,5/99/148,5 мг
твердая желатиновая капсула
корпус: титана диоксид (C.I.77891, E171) — 2/2/2%; желатин — до 100/100/100%
крышечка: индигокармин (C.I.73015, E132) — 0,0086/0,0471/0,2513%; титана диоксид (C.I.77891, E171) — 4/4/1,5%; желатин — до 100/100/100%

Раствор для инфузий . . . . . 1 фл.
активное вещество:
флуконазол . . . . . 200 мг
вспомогательные вещества: натрия 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противогрибковое широкого спектра.*

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 высокоизбирательным для цитохрома P450 грибов, практически не угнетает систему цитохрома P450 в организме человека (в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома P450 окислительные процессы в микросомах печени человека). Не обладает андрогенной активностью. Препарат активен при микозах, вызванных *Candida spp., Cryptococcus neoformans, Microsporum 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 натощак 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 неизмененном 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 суточную 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 неизмененном 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); кандидозный 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 инвазивны-

ми/системными грибковыми инфекциями; одновременное применение флуконазола с рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома Р450; 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, одновременный 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 курса первичной терапии флуконазол 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.

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/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, некоторым 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 замещения 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 кокцидиоидозе; 2–17 мес при паракокцидиоидозе и 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 медленнее, 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 (Cl креатинина <50 мл/мин) режим дозирования следует скорректировать, как указано ниже.

Применение у больных с почечной недостаточностью

Флуконазол выводится преимущественно почками в неизмененном 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 Cl креатинина >50 мл/мин — 100% от рекомендуемой дозы 1 раз в сутки; при Cl 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, ЩФ, 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), анафилактоидные 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 сочетанного 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 азола 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.

Теофиллин. 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 последнего в сыворотке крови, что ведет к увеличению риска нефротоксичности.

Необходимо соблюдать осторожность при применении флуконазола у больных, одновременно получающих другие препараты, метаболизирующиеся системой цитохрома Р450.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, диарея; в тяжелых случаях могут отмечаться судороги, галлюцинации, параноидальное поведение.

Лечение: симптоматическое (промывание желудка, форсированный диурез, гемодиализ). После 3-часового сеанса гемодиализа концентрация флуконазола в плазме крови уменьшается приблизительно на 50%.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение флуконазолом необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное 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 редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическим действием на печень, в т.ч. и с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. Необходимо контролировать функцию печени. При появлении признаков поражения печени, которые могут быть связаны с приемом флуконазола, препарат следует отменить.

На фоне приема препарата у больных отмечались редкие случаи развития эксфолиативных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИДом и злокачественными новообразованиями более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у пациента во время лечения поверхностной грибко-

вой инфекции сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме флуконазола с рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450.

Необходимо контролировать ПВ у пациентов, одновременно получающих флуконазол и непрямые антикоагулянты кумаринового ряда.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с другими механическими средствами. Пациентам 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 блистер 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 стеклянном флаконе (1-го гидролитического класса) с пробкой из серой бромбутиловой резины с комбинированной крышкой *flip-off* из ферросплава (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.

МОЗОБАИЛ (MOZOBIL)

Плериксафор* *227*

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

р-р для п/к введ. 20 мг/мл, фл. стекл. 1,2 мл, пач. картон. 1
Мозобаил

СОСТАВ

Раствор для подкожного введения. . . . . 1 фл.

активное вещество:

плериксафор . . . . . 24 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид 5,9 мг; 0,1 М раствор натрия гидроксида или 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной — до pH 6,0–7,5; вода для инъекций до 1,2 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная или светло-желтая жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гемопоэтическое, мобилизирующее гемопоэтические стволовые клетки, иммуномодулирующее.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Механизм действия

Плериксафор представляет собой производное бициклама и является селективным обратимым антагонистом CXCR4 хемокинового рецептора, блокируя его за счет связывания с когнатным лигандом, фактором стромальных клеток-lα (SDF-lα), также известным как CXCL12. Считается, что индуцированный плериксафором лейкоцитоз и увеличение количества циркулирующих гемопоэтических прогениторных клеток является результатом нарушения связи между CXCR4 и его когнатным лигандом, которое приводит к появлению в системном кровотоке как зрелых, так и полипотентных клеток. CD34+ клетки, мобилизованные с помощью плериксафора, являются функциональными и способными к приживлению, с долгосрочным потенциалом восстановления популяции.

Фармакодинамика

В двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с лимфомой и множественной миеломой (AMD3100-3101 и AMD3100-3102 соответственно) оценивалось увеличение содержания CD34+ клеток (клеток/мкл) за 24 ч, в течение дня перед первым аферезом (см. табл.). В оцениваемый 24-часовой период первая доза плериксафора (0,24 мг/кг) или плацебо вводилась за 10–11 ч до афереза.

В исследованиях фармакодинамики у здоровых добровольцев с применением только плериксафора пик мобилизации CD34+ клеток наблюдался в течение 6–9 ч после введения препарата. При исследовании фармакодинамики как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с применением схемы мобилизации, включающей гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и плериксафор в тех же дозах, наблюдался более длительный подъем CD34+ клеток в периферической крови в течение с 4 до 18 ч после введения препарата, пик был отмечен между 10 и 14 ч.

Таблица 1

Увеличение числа CD34+ клеток в периферической крови после введения препарата Мозобаил совместно с Г-КСФ

Исследование	Препарат Мозобаил + Г-КСФ		Плацебо + Г-КСФ	
	Медиана	Среднее (СО)	Медиана	Среднее (СО)
AMD 3100-3101	5,0	6,1 (5,4)	1,4	1,9 (1,5)
AMD 3100-3102	4,8	6,4 (6,8)	1,7	2,4 (7,3)

Дети. Эффективность и безопасность применения препарата Мозобаил у детей и подростков в возрасте до 18 лет в клинических исследованиях не изучались.

Европейское медицинское агентство отказалось от обязательного предоставления компанией результатов исследований по применению препарата Мозобаил у детей и подростков в возрасте до 18 лет при миелосупрессии (вследствие химиотерапии, проводимой для лечения злокачественных новообразований), требующей аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (см. «Способ применения и дозы»).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Фармакокинетику плериксафора изучали у пациентов с лимфомой и множественной миеломой с применением клинической дозы (0,24 мг/кг) после предварительного лечения Г-КСФ (10 мкг/кг 1 раз в день в течение от 2 до 4 дней, при необходимости курс продлевали до 7 дней).

Абсорбция

Плериксафор быстро всасывается после п/к введения, C_{max} достигается приблизительно через 30–60 мин (T_{max}). После п/к введения плериксафора в дозе 0,24 мг/кг, которому предшествовало предварительное лечение Г-КСФ в течение 4 дней по-

дряд, C_{max} плериксафора в плазме крови и среднее значение AUC_{0-24} составили (887±217) нг/мл и (4337±922) нг·ч/мл соответственно.

Распределение

Плериксафор умеренно связывается с белками плазмы человека (до 58%). Кажущийся V_d плериксафора у людей составляет 0,3 л/кг, это говорит о том, что препарат склонен к распределению во внесосудистом пространстве, но не ограничен им.

Метаболизм

В экспериментах *in vitro* плериксафор не подвергался метаболизму печеночными микросомами человека и эмбриональными гепатоцитами человека. Также *in vitro* было показано, что препарат не угнетает основные метаболизирующие изоферменты цитохрома P450 (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4/5). В экспериментах *in vitro* с человеческими гепатоцитами плериксафор не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Полученные данные позволяют предположить, что потенциал лекарственных взаимодействий, опосредованных системой P450, для плериксафора низок.

Элиминация

Основной путь элиминации плериксафора — выведение через почки. После введения плериксафора в дозе 0,24 мг/кг здоровым добровольцам с нормальной функцией почек, примерно 70% препарата выводилось с мочой в неизмененном виде в течение первых 24 ч после введения. $T_{1/2}$ из плазмы составляет 3–5 ч. По данным исследований *in vitro* с использованием клеточных моделей MDCKII и MDCKII-MDR1, плериксафор не является субстратом или ингибитором P-гликопротеина.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек. У лиц с различной степенью почечной недостаточности клиренс плериксафора после однократной дозы (0,24 мг/кг) уменьшался; наблюдалась положительная корреляция с Cl креатинина. Средние показатели AUC_{0-24} плериксафора у пациентов с легкой (Cl креатинина 51–80 мл/мин), умеренной (Cl креатинина 31–50 мл/мин) и тяжелой (Cl креатинина ≤30 мл/мин) степенью почечной недостаточности составили 5410, 6780 и 6990 нг·ч/мл соответственно, что превышает значения экспозиции препарата, наблюдаемые при нормальной функции почек (5070 нг·ч/мл). Почечная недостаточность не оказывала влияние на C_{max}.

Пол. Популяционный анализ не выявил различия фармакокинетики плериксафора по полу.

Пожилые. Популяционный анализ не выявил различия фармакокинетики плериксафора по возрасту.

Дети. Данные по фармакокинетике для детей ограничены.

ПОКАЗАНИЯ. Для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток с целью их сбора и последующей аутотрансплантации пациентам с лимфомой и множественной миеломой в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к плериксафору или любым вспомогательным веществам препарата;
- беременность (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- лактация (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием опыта применения).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Данных по применению плериксафора у беременных женщин недостаточно. Исследования на животных показали наличие тератогенного действия препарата. Пациент должен быть проинформирован, что применение плериксафора во время беремен-

ности может привести к врожденным порокам развития. Применение препарата Мозобаил во время беременности возможно только в тех случаях, когда польза от применения превышает возможный потенциальный риск для плода.

Женщинам детородного возраста во время лечения необходимо использовать эффективные средства контрацепции.

Данные о возможном проникновении плериксафора в грудное молоко отсутствуют, поэтому риск для грудного ребенка не может быть исключен. Во время терапии препаратом Мозобаил следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

П/к.

Лечение препаратом Мозобаил должен назначать и проводить квалифицированный онколог и/или гематолог. Мобилизация и аферез клеток должны проводиться в сотрудничестве с онкогематологическим центром, имеющим достаточный опыт в данной области, где есть возможность надлежащего контроля уровня гемопоэтических прогениторных клеток.

Дозы. Рекомендованная доза плериксафора — 0,24 мг/кг/сут. Препарат вводится п/к за 6–11 ч до начала афереза. Перед этим необходимо выполнить предварительное лечение Г-КСФ в течение 4 дней. В клинических испытаниях Мозобаил обычно вводился в течение 2–4 дней подряд (до 7 дней непрерывного применения).

Для расчета дозы плериксафора используют среднее значение массы тела, измеряемое в течение 1 нед до введения первой дозы препарата.

В клинических исследованиях дозу плериксафора рассчитывали на основании массы тела пациентов, у которых отклонения массы тела от идеальной составляли не более 175%. Режим дозирования и особенности лечения пациентов, отклонения массы тела у которых составляют более 175% от идеальной, не изучали.

Дозу препарата Мозобаил (в мл) рассчитывают по формуле: 0,012 × масса тела (кг). Учитывая, что воздействие препарата с увеличением массы тела возрастает, доза плериксафора не должна превышать 40 мг/сут.

Рекомендованные сопутствующие препараты

В базовых клинических испытаниях, поддерживающих лечение препаратом Мозобаил, все пациенты получали Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг, утром, в течение 4 дней подряд до первого введения плериксафора, а затем — каждое утро до проведения афереза.

Применение препарата у особых групп пациентов

Нарушение функции почек. При Cl креатинина <50 мл/мин доза плериксафора должна быть уменьшена на треть, до 0,16 мг/кг/сут (см. «Фармакокинетика»). Клинические данные по применению скорректированной дозы препарата ограничены. Имеющийся опыт клинического применения плериксафора не позволяет дать рекомендации по дозированию препарата при Cl креатинина <20 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе. Учитывая, что воздействие препарата с увеличением массы тела возрастает, доза плериксафора не должна превышать 27 мг/сут, если Cl креатинина <50 мл/мин.

Клиренс креатинина (в мл/мин) для мужчин рассчитывают по формуле:

$$= \frac{\text{масса тела} \times (140 - \text{возраст, годы})}{72 \times \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}}.$$

Женщины: 0,85 × значение, рассчитанное по формуле для мужчин.

Дети. Опыт использования препарата у детей ограничен. Безопасность и эффективность препарата Мозобаил для лечения детей не оценивались в контролируемых клинических исследованиях.

Пациенты пожилого возраста (более 65 лет). У пожилых пациентов с нор-

мальной функцией почек коррекция дозы не требуется. При Cl креатинина <50 мл/мин рекомендуется изменить дозу препарата (см. выше «*Нарушение функции почек*»). Следует помнить, что с возрастом вероятность снижения почечной функции увеличивается, поэтому пожилым пациентам дозу препарата следует подбирать с осторожностью.

Способ применения

П/к. 1 фл. препарата Мозобаил предназначен для однократного применения.

Перед введением необходимо осмотреть флакон. Если в препарате присутствуют механические включения или есть изменения цвета раствора, его вводить нельзя. Препарат Мозобаил является стерильным препаратом, не содержащим консерванты, поэтому в процессе набора содержимого флакона в шприц для п/к инъекций необходимо соблюдать правила асептики.

Исследования по совместимости препарата Мозобаил с другими препаратами не проводились, поэтому не следует его смешивать с другими препаратами в одном шприце.

Препарат, оставшийся после введения необходимой дозы, должен быть уничтожен.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Данные по безопасности применения препарата Мозобаил в сочетании с Г-КСФ у онкологических пациентов с лимфомой и множественной миеломой были получены в 2 плацебо-контролируемых (фаза III) и 10 неконтролируемых исследованиях (фаза II) у 543 пациентов. Пациенты получали лечение плериксафором в дозе 0,24 мг/кг/сут п/к. Длительность лечения в этих исследованиях составила от 1 до 7 дней непрерывно (медиана — 2 дня).

В двух исследованиях (фаза III) на пациентах с неходжкинской лимфомой и множественной миеломой (AMD3100-3101 и AMD3100-3102 соответственно) был исследован 301 пациент, получавший лечение препаратом Мозобаил и Г-КСФ, и 292 пациента, получавших плацебо и Г-КСФ. Суточная доза Г-КСФ составляла 10 мкг/кг утром в течение 4 дней подряд до первой инъекции плериксафора или плацебо, а также каждое утро до проведения афереза. Ниже представлены нежелательные реакции, которые чаще наблюдались в группе, получавшей препарат Мозобаил и Г-КСФ, чем в группе плацебо и Г-КСФ. Частота нежелательных реакций, связанных с лечением, составила >1% среди пациентов, получавших препарат Мозобаил, при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и аферезе, а также перед химиотерапией/миелоаблятивной терапией при подготовке к трансплантации. Нежелательные реакции указаны в соответствии с системно-органным классом и частотой возникновения. Частоту определяли на основании следующих критериев: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000); очень редко <1/10000), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

При использовании химиотерапии/абляции в рамках подготовки к трансплантации не было отмечено значимой разницы в частоте нежелательных реакций между группами лечения через 12 мес после трансплантации.

Ниже приведены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в группе препарата Мозобаил чаще, чем в группе плацебо, связанные с применением препарата Мозобаил при проведении мобилизации и афереза в III фазе исследований.

Со стороны иммунной системы: нечасто — аллергические реакции, анафилактические реакции, включая анафилактический шок (см. *Постмаркетинговые наблюдения* и «Особые указания»).

Со стороны психики: часто — бессонница.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение.
Со стороны ЖКТ: очень часто — диарея, тошнота; часто — метеоризм, боли в животе, рвота, вздутие живота, сухость во рту, дискомфорт в эпигастральной области, запор, диспепсические явления, гипестезия слизистой оболочки полости рта.
Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — гипергидроз, эритема.
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто — артралгия, скелетно-мышечная боль.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — реакции в местах инъекции; часто — усталость, недомогание.
Нежелательные реакции у пациентов с лимфомой и множественной миеломой, получавших препарат Мозобаил в контролируемых исследованиях III фазы и неконтролируемых исследованиях, включая исследование II фазы, в котором препарат Мозобаил использовали в режиме монотерапии для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, сходны. У пациентов с онкологическими заболеваниями частота нежелательных реакций не отличалась в зависимости от заболевания, возраста или пола.
Аллергические реакции
Аллергические реакции включали в себя одно или несколько следующих нежелательных явлений: крапивница (n=2), периорбитальный отек (n=2), одышка (n=1) или гипоксия (n=1). Данные явления были легкой или умеренной степени тяжести и возникали в течение приблизительно 30 мин после введения препарата Мозобаил.
Инфаркт миокарда
Согласно клиническим исследованиям, 7 из 679 онкологических пациентов перенесли инфаркт миокарда после мобилизации стволовых клеток с помощью плериксафора и Г-КСФ. Все случаи инфаркта миокарда наблюдались как минимум через 14 дней после последнего введения препарата Мозобаил. Кроме того, две пациентки, участвовавшие в программе по применению исследуемого препарата в индивидуальном порядке, перенесли инфаркт миокарда после мобилизации стволовых клеток с помощью плериксафора и Г-КСФ. Один из случаев инфаркта миокарда произошел через 4 дня после последнего введения препарата Мозобаил.
Отсутствие временной связи у 8 из 9 пациентов и профиль риска участников, перенесших инфаркт миокарда, не позволяют считать препарат Мозобаил независимым фактором риска развития инфаркта миокарда у пациентов, получающих Г-КСФ.
Вазовагальные реакции
Вазовагальные реакции (ортостатическая гипотензия и/или синкопе) отмечались менее чем у 1% участников клинических исследований по применению препарата Мозобаил (онкологических пациентов и здоровых добровольцев), получавших плериксафор в дозе <0,24 мг/кг. В большинстве случаев данные явления наблюдались в течение 1 ч после введения препарата Мозобаил.
Нарушения со стороны ЖКТ
В клинических исследованиях по применению препарата Мозобаил у онкологических пациентов сообщения о тяжелых нарушениях со стороны ЖКТ (включая диарею, тошноту, рвоту, боли в животе) регистрировались редко.
Парестезии
Часто наблюдаются у онкологических пациентов после аутотрансплантации вследствие проводимых многочисленных медицинских процедур. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы частота парестезий составила 20,6 и 21,2% в группах плериксафора и плацебо соответственно.
Гиперлейкоцитоз
В исследованиях III фазы увеличение количества лейкоцитов за день до афереза или в любой день афереза до

$100 \cdot 10^9$/л и выше наблюдалось у 7% пациентов, получавших препарат Мозобаил, и у 1% пациентов, получавших плацебо. При этом осложнения или клинические проявления лейкоцитоза отсутствовали.

Пациенты пожилого возраста

24% участников двух плацебо-контролируемых клинических исследований по применению плериксафора были старше 65 лет. Значимых различий по частоте нежелательных реакций в подгруппе пациентов пожилого возраста (по сравнению с пациентами более молодого возраста) не наблюдалось.

Постмаркетинговые наблюдения

Ниже приведены нежелательные реакции, которые были сообщены в постмаркетинговый период применения препарата Мозобаил в дополнение к тем, которые были зафиксированы во время клинических исследований. Частоту нежелательных реакций определить было невозможно, т.к. сообщения о них были получены из популяции с неопределенным количеством пациентов, также как и возможную взаимосвязь с применением препарата.

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Исследования по изучению взаимодействий данного препарата не проводились. Тесты, проведенные *in vitro*, показали, что плериксафор не метаболизируется изоферментами цитохрома P450, а также не подавляет и не усиливает их активность. Согласно исследованиям *in vitro*, плериксафор не является субстратом или ингибитором P-гликопротеина.

Добавление ритуксимаба к режиму мобилизации (плериксафор и Г-КСФ) в клинических исследованиях с участием пациентов с неходжкинской лимфомой, не оказывало влияние на безопасность пациента или концентрацию CD34+ клеток.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаев передозировки зафиксировано не было. С учетом ограниченных данных о применении препарата в дозе, превышающей рекомендованную до 0,48 мг/кг/сут, можно предположить, что частота расстройств ЖКТ, вазовагальных реакций, ортостатической гипотензии и/или синкопе может увеличиваться.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Мобилизация опухолевых клеток у пациентов с лейкозами*

Препарат Мозобаил и Г-КСФ назначали при остром миелоидном и плазмоцитарном лейкозах в рамках программы по применению исследуемого препарата в индивидуальном порядке. При этом в отдельных случаях наблюдалось увеличение числа циркулирующих лейкемических клеток. Плериксафор, назначаемый для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, может вызвать мобилизацию клеток опухоли с последующим их попаданием в продукт афереза. Поэтому плериксафор не рекомендуется применять при лейкозах для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и их последующего забора.

Гематологические эффекты

Гиперлейкоцитоз. Препарат Мозобаил, назначаемый в сочетании с Г-КСФ, увеличивает не только популяцию гемопоэтических стволовых клеток, но и количество циркулирующих лейкоцитов. Во время применения препарата Мозобаил следует контролировать количество лейкоцитов. Следует тщательно оценивать каждый случай назначения препарата Мозобаил пациентам, у которых количество нейтрофилов в периферической крови превышает 50000 клеток/мкл.

Тромбоцитопения. Является известным осложнением афереза и наблюдается у пациентов, получающих препарат Мозобаил. Число тромбоцитов необходимо контролировать у всех пациентов, которые получают препа-

рат Мозобаил и которым планируется проведение афереза.

Возможность мобилизации опухолевых клеток у пациентов с лимфомой и множественной миеломой. Последствия потенциальной реинфузии опухолевых клеток должным образом не изучены. При использовании препарата Мозобаил в сочетании с Г-КСФ (для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток при лимфоме или множественной миеломе) возможно высвобождение клеток опухоли из костного мозга и их последующий забор при лейкоферезе.

Клиническое значение возможного риска мобилизации опухолевых клеток определено не полностью. В клинических исследованиях с участием пациентов с неходжкинской лимфомой и множественной миеломой не наблюдалось мобилизации клеток опухоли при применении плериксафора.

Аллергические реакции

Аллергические реакции включали в себя одно или несколько следующих нежелательных явлений: крапивница (n=2), периорбитальный отек (n=2), одышка (n=1) или гипоксия (n=1). Данные явления были легкой или умеренной степени тяжести и возникали в течение приблизительно 30 мин после введения препарата Мозобаил.

Вазовагальные реакции

После п/к инъекций препарата могут отмечаться вазовагальные реакции, ортостатическая гипотензия и/или синкопе (см. «Побочные действия»). В связи с возможностью развития таких реакций необходимо соблюдать соответствующие меры предосторожности. В основном эти реакции развивались в течение 1 ч после применения препарата Мозобаил.

Спленомегалия

В доклинических исследованиях наблюдалось увеличение абсолютной и относительной массы селезенки, связанное с экстрамедуллярным кроветворением, при длительном (2–4 нед) ежедневном введении плериксафора крысам (п/к инъекции; доза препарата превышала дозу, рекомендованную для человека, в 4 раза).

В клинических исследованиях влияние плериксафора на размер селезенки специально не оценивалось. Таким образом, нельзя полностью исключить возможность увеличения селезенки на фоне приема плериксафора и Г-КСФ. В очень редких случаях назначение Г-КСФ приводит к разрыву селезенки. Об этом следует помнить, когда пациенты, получающие препарат Мозобаил в сочетании с Г-КСФ, предъявляют жалобы на боли в левом подреберье и/или в области лопатки или плеча.

Контроль лабораторных показателей

У пациентов, получающих препарат Мозобаил и проходящих аферез, необходимо контролировать число лейкоцитов и тромбоцитов крови.

Натрий

Каждая доза препарата Мозобаил содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. практически его не содержит.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Поскольку у некоторых пациентов наблюдалось головокружение, утомляемость или вазовагальные реакции, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для подкожного введения, 20 мг/мл.* По 1,2 мл раствора во флаконе из бесцветного стекла I типа, укупоренном резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой типа *flip-off*. По 1 фл. в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

МЮСТОФОРАН® (MUSTOPHORAN®)

Фотемустин* **317**

Les Laboratoires Servier (Франция)

пор. для р-ра д/ин. 208 мг, фл. темн. стекл. 1 [с р-лем, амп.], кор. 1
Мюстофоран®

СОСТАВ

Порошок для приготовления раствора для инфузий. . . . . 1 фл.

активное вещество:
фотемустин . . . . . 208 мг

1 ампула с растворителем содержит: этанол 96% — 3,35 мл, вода для инъекций — достаточное количество до объема 4 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Порошок светло-желтого цвета. Растворитель: прозрачный, бесцветный раствор, имеющий характерный запах этанола.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоопухолевое (цитостатическое).*

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 биоизостер 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 биэкспоненциальный 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® бе-

ременными женщинами 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/м^2 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 химиотерапии препарат вводят в дозе 100 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни.

У больных, получающих Мюстофоран®, перед каждым введением необходимо контролировать количество тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов в крови. В случае развития гематологической токсичности доза препарата Мюстофоран® может быть уменьшена, либо введение препарата следует отложить в соответствии со следующей схемой:

Абсолютное количество нейтрофилов (в 1 мкл)	Количество тромбоцитов (в 1 мкл)	% от предыдущей 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 случаи легочной 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/м^2 в 1-й и 8-й дни;
- дакарбазин в дозе 250 мг/м^2 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/м^2 в 1-й день;
- дакарбазин в дозе 250 мг/м^2 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 декстрозы (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%), тромбоцитопе-

нией (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 комбинированной терапии 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 фотемустином, приведена в виде 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); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны системы кроветворения: очень часто — тромбоцитопения, лейкопения (3–4-я степень), анемия (3–4-я степень).

Со стороны системы пищеварения: очень часто — тошнота и рвота, развивающиеся в течение 2 ч после начала введения препарата; умеренное обратимое повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ и концентрации билирубина в сыворотке крови; часто — диарея, боль в животе; неуточненной частоты — гепатит.

Со стороны нервной системы: нечасто — преходящие неврологические симптомы (нарушение сознания, парестезии, потеря вкусовой чувствительности).

Со стороны мочевыводящей системы: нечасто — преходящее повышение концентрации мочевины в сыворотке крови.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — кожный зуд.

Прочие: часто — лихорадка, флебит в месте введения препарата.

Со стороны дыхательной системы: при одновременном введении с дакарбазином были отмечены случаи токсичности в отношении органов дыхания (респираторный дистресс-синдром) (см. «Взаимодействие»).

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы): использование противоопухолевых препаратов, и особенно алкилирующих соединений, сопряжено с риском развития миелодиспластического синдрома и острого миелолейкоза. Редкие случаи таких осложнений были описаны при использовании фотемустина в высоких кумулятивных дозах в режиме монотерапии и в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, в сочетании с лучевой терапией и без нее.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Взаимодействие, характерное для цитотоксических препаратов*

У пациентов со злокачественными новообразованиями повышен риск развития тромбоза, поэтому им часто назначают антикоагулянты. На фоне приема антикоагулянтов следует более часто контролировать показатель МНО, поскольку у таких пациентов отмечается вариабельность показателей свертывающей способности крови, которая осложняется риском взаимодействия антикоагулянтов для приема внутрь и противоопухолевых средств.

Комбинации препаратов, применение которых противопоказано

Вакцина желтой лихорадки. Риск фатальных системных поствакцинальных осложнений (см. «Противопоказания»).

Нежелательные комбинации препаратов

При одновременном назначении фенитоина, из-за снижения абсорбции на уровне пищеварительного тракта,

концентрация фенитоина в сыворотке крови может снижаться.

Во время и после лечения (как минимум в течение 3 мес) следует избегать вакцинации живыми и ослабленными вакцинами.

Для вакцинации таких пациентов следует использовать инактивированные 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 нитрозомочевины — 6 нед), препарат 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 оценка 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 алкого-

лизмом. 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 сравнивалась 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 введения правильно введена в вену. В случае кровоизлияния необходимо остановить инфузию, ввести в/в 5% раствор декстрозы (4 мл/мин), зафиксировать конечность и наложить пакет со льдом на место инъекции во избежание диффузии инфузионного раствора.

Влияние на 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 для приготовления раствора для инфузий (в комплекте с растворителем), 208 мг.

По 208 мг порошка во флаконе из стекла коричневого цвета. Флакон укупорен 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 контурную ячейковую упаковку из пластика белого цвета с бесцветной пластиковой крышкой и вместе с инструкцией по медицинскому применению вложены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НЕКСАВАР® (NEXAVAR®)

Сорафениб*. 242

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

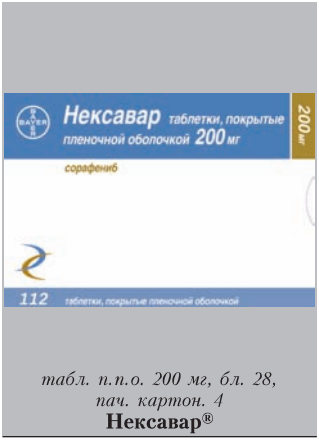


табл. п.п.о. 200 мг, бл. 28, пач. картон. 4
Нексавар®

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . 1 табл.

активное вещество:
сорафениба тозилат . . . . . 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания)

вспомогательные вещества:
МКЦ — 16 мг; натрия кроскармеллоза — 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 оболочкой красного цвета, с одной стороны таблетки выдавлен логотип компании, с другой — цифра «200».

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоопухолевое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Сорафениб является мультикиназным ингибитором. Уменьшает пролиферацию опухолевых клеток *in vitro*.

Показано, что сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (c-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-l, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β). Полагают, что некоторые из этих киназ задействованы в сигнальных системах опухолевой клетки, в процессах ангиогенеза и апоптоза. Сорафениб подавляет рост опухоли при печеночно-клеточном 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 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. Одновременное 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. Неизмененный 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, необходимость в снижении дозировки отсутствует.

Печеночная недостаточность. Сорафениб выводится, главным образом, печенью. У больных печеночно-клеточным раком с легкими (класс А по классификации Чайлд-Пью) или среднетяжелым (класс В по классификации Чайлд-Пью) нарушениями функции печени фармакокинетические параметры сорафениба были такими же, как у больных с нормальной печеночной функцией. Фармакокинетика сорафениба у больных без печеночно-клеточного рака с легкими (класс А по классификации Чайлд-Пью) или среднетяжелым (класс В по классификации Чайлд-Пью) нарушениями функции печени была сходной с фармакокинетикой сорафениба у здоровых людей. У больных с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика сорафениба не изучена.

ПОКАЗАНИЯ

- метастатический почечно-клеточный 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 установлены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

При следующих заболеваниях:

- кожные заболевания;
- артериальная гипертензия;
- повышенная кровоточивость или кровотечения в анамнезе;
- нестабильная стенокардия;
- перенесенный инфаркт миокарда;
- комплексная терапия с иринотеканом и доцетакселом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *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 токсического действия.

Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может потребовать временного прекращения или уменьшения дозы сорафениба. При необходимости доза сорафениба может 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 назначения сорафениба у детей не установлена.

Пожилые больные

Коррекция дозы в зависимости от возрастабольного (старше 65 лет), пола или массы тела не требуется.

Снижение функции печени

Больным со снижением функции печени классов А и В по классификации Чайлд-Пью коррекция дозы не требуется. Лечение сорафенибом больных со снижением функции печени класса С по классификации Чайлд-Пью не изучено.

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.

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 дозировки 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

Степень кожной токсичности	Эпизоды	Рекомендации по модификации доз сорафениба
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

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 — ≥1/10, часто — от ≥1/100 до <1/10, нечасто — от ≥1/1000 до <1/100; редко (от ≥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 неизвестна».

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 интерстициальными 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, кератоакантома/плоскоклеточная карцинома кожи; частота неизвестна — возвратный лучевой дерматит, лейкоцитокластический васкулит, синдром Сти-

венса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны системы пищеварения: очень часто — диарея, тошнота, рвота; часто — стоматит (включая сухость слизистой оболочки полости рта и глоссодинию), 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 обратимой 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: нечасто — гипотиреоз, гипертиреоз.

Со стороны иммунной системы: нечасто — реакции повышенной чувствительности (включая кожные реакции и крапивницу); частота неизвестна — ангионевротический отек, анафилактические 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 легких (НМРЛ) не удалось получить данные по улучшению общей выживаемости. Данные по безопасности в целом соответствовали ранее описанным 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 причины этого явления выявлено не было.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Индукторы CYP3A4:* препараты, индуцирующие активность CYP3A4 (например рифампицин, фенитоин, карбамазепин,

фенобарбитал, 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 мидазолама, 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-OH-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 циклофосфамида приводило к незначительному снижению экспозиции циклофосфамида, однако при этом не наблюдалось снижения системной экспозиции 4-OH-циклофосфамида, являющегося активным метаболитом циклофосфамида, 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 циклофосфамида.

<u>Паклитаксел/Карбоплатин</u>

Одновременное применение паклитаксела (по 225 мг/м^2) 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/м^2 1 раз в 3 нед) и карбоплатина (AUC=6) с сорафенибом (по 400 мг 2 раза в день без перерыва в применении сорафениба) приводило к увеличению экспозиции сорафениба на 35%, паклитаксела — на 29% и 6-OH-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.

<u>Капецитабин</u>

Одновременное применение капецитабина (по 750–1050 мг/м^2 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 увеличивалось 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.

Доксорубицин/Иринотекан

Одновременное назначение сорафениба и доксорубицина приводит к увеличению AUC доксорубицина 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.

Доцетаксел

Одновременное применение доцетаксела (по 75 или 100 мг/м^2 однократно через каждый 21-й день) и сорафениба (200 или 400 мг 2 раза в день со 2 по 19-й день в течение 21-дневного цикла) с 3-дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением AUC и C_{max} доцетаксела соответственно на 36–80 и 16–32%. При одновременном назначении сорафениба и доцетаксела следует соблюдать осторожность.

Неомицин. Одновременное применение неомицина, несистемного антибактериального препарата, применяемого для эрадикации желудочно-кишечной флоры, воздействует на энтерогепатическую циркуляцию сорафениба, приводя к снижению экспозиции сорафениба. У здоровых добровольцев, получавших в течение 5 дней неомицин, средняя биодоступность сорафениба снижалась до 54%. Клиническая значимость этих данных не известна. Влияние других антибиотиков не изучалось, но будет, по всей вероятности, зависеть от способности снижать активность глюкуронидазы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможно усиление побочных явлений, особенно диареи и кожных реакций.

Лечение: симптоматическое. Антидот сорафениба не известен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение сорафенибом следует проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Во время терапии сорафенибом необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты).

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме сорафениба были кожные реакции в области конечностей (ладонно-подошвенная эритродизестезия) и сыпь. В большинстве случаев они были 1-й и 2-й степени тяжести и проявлялись, главным образом, в течение первых 6 нед лечения сорафенибом. Для лечения кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с симптоматическим действием. При необходимости временно прекращают лечение или изменяют дозы сорафениба или в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций терапию сорафенибом отменяют.

У больных, получавших лечение сорафенибом, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкий или умеренный характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения сорафенибом следует регулярно контролировать АД и при необходимости корректировать его повышение антигипертензивной терапией. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии или появления гипертонических кризов, несмотря на проведение адекватной антигипертензивной терапии, следует

рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом.

Сорафениб может привести к увеличению риска кровотечений. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровотечения, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом.

При совместном назначении варфарина и сорафениба у некоторых пациентов отмечались редкие эпизоды кровоточивости или повышение МНО. При совместном назначении варфарина и сорафениба необходимо регулярное определение ПВ/МНО, клинических признаков кровоточивости.

В случае проведения хирургических вмешательств рекомендуется временное прекращение терапии сорафенибом с позиций предосторожности. 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 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 С 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/м^2) и сорафениба (в дозах 200 или 400 мг 2 раза в день) с 3-дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением AUC 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. Женщин 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 вы-

деление 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.

Оксалиплатин (Oxaliplatin*)*

Синонимы

Элоксатин®: конц. для р-ра д/инф. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 334

Октреотид (Octreotide*)*

Синонимы

Октреотид-лонг ФС: мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг *(Ф-Синтез ЗАО)* 207

Октретекс®: р-р для инф. и п/к введ. *(Сотекс ФармФирма)* 216

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС (OCTREOTIDE-LONG FS)

Октреотид* **207**

ЗАО «Ф-Синтез» (Россия)

СОСТАВ

Микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия

состав указан ниже

Ингредиенты	1 фл.		
активное вещество:			
октреотида ацетат (в пересчете на октреотид), мг	10	20	30
вспомогательные вещества:			
DL-молочной и гликолевой кислот сополимер, мг	270	560	850
D-маннитол, мг	85	85	85
кармеллоза натрия, мг	30	30	30
полисорбат-80, мг	2	2	2

мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг 10 мг, 20 мг, 30 мг, фл. темн. стекл. [с р-лем, шпр. разов., игл. д/ин., игл. д/р-ля, салф. спирт., нож.амп.], уп. контурн. пластик. (поддоны) 1, пач. картон. 1

Октреотид-лонг ФС

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Действующее вещество:* микросферы (лиофилизированный порошок) или уплотненная в таблетку пористая масса белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленная суспензия: при прибавлении растворителя и взбалтывании должна образоваться гомогенная суспензия белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета; при стоянии суспензия осаждается, но легко ресуспендируется при встряхивании; суспензия должна свободно проходить в шприц через иглу № 0840.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Октреотид-лонг ФС представляет собой лекарственную форму октреотида длительного действия для в/м введения, которая обеспечивает поддержание стабильных терапевтических концентраций октреотида в крови в течение 4 нед.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Соматостатиноподобное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Октреотид — синтетический октапептид, производное естественного гормона соматостатина, обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но со значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет патологически повышенную секрецию гормона роста (ГР), а также пептидов и серотонина, продуцируемых в гастроэнтеропанкреатической эндокринной системе.

У здоровых лиц октреотид, подобно соматостатину, подавляет секрецию ГР, вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией; секрецию инсулина, глюкагона, гастрина и других пептидов гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы, вызываемую приемом пищи, а также секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином; секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберином. Подавляющее действие на секрецию ГР 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 обеспечивает в подавляющем большинстве случаев стойкое снижение уровня ГР и нормализацию концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). У пациентов с акромегалией октреотид существенно уменьшает выраженность таких симптомов, как головная боль, повышенное потоотделение, парестезии, усталость, боли в костях и суставах, периферическую нейропатию. У больных с аденомой гипофиза, секретирующей ГР, приводит к уменьшению размеров опухоли.

При карциноидных опухолях применение препарата приводит к уменьшению выраженности симптомов заболевания, в первую очередь таких, как приливы крови к лицу 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 (ВИП), применение октреотида приводит к уменьшению тяжелой секреторной диареи, характерной для данного состояния, что, в свою очередь, улучшает качество жизни больного. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. По данным компьютерной томографии у больных происходит замедление или остановка прогрессирования роста опухоли, и даже уменьшение ее размеров, особенно метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (вплоть до нормальных значений) концентрации ВИП в плазме.

При глюкагономах применение октреотида 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 глюкагономах, и обычно не приводит к снижению потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах. У больных, страдающих диареей, препарат вызывает ее уменьшение, что сопровождается повышением массы тела. При применении октреотида происходит быстрое снижение концентрации глюкагона в плазме, однако при длительном лечении этот эффект не сохраняется. Симптоматическое улучшение остается стабильным длительное время.

При гастриномах (синдроме Золлингера-Эллисона) препарат, применяе-

мый в качестве монотерапии или в комбинации с блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонного насоса, снижает образование соляной кислоты в желудке и приводит к клиническому улучшению, в т.ч. и в отношении диареи. При введении октреотида происходит уменьшение выраженности симптомов, связанных с синтезом пептидов опухолью, в т.ч. приливов крови к лицу. В некоторых случаях отмечается снижение концентрации гастрина в плазме.

У больных с инсулиномами октреотид уменьшает содержание 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 рилизинг-фактор гормона роста (соматолибериномами), октреотид снижает симптомы акромегалии, что связано с подавлением секреции рилизинг-фактора гормона роста и самого ГР. Таким образом, в последующем происходит уменьшение размеров гипофиза, которые до начала лечения были увеличены.

У больных гормонорезистентным раком предстательной железы (ГРРПЖ) увеличивается пул нейроэндокринных клеток, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы, аффинные к октреотиду (SS2- и SS5-типов), что определяет чувствительность опухоли к октреотиду. Применение октреотида в комплексе с дексаметазоном на фоне андрогенной блокады (медикаментозная или хирургическая кастрация) у больных ГРРПЖ восстанавливает чувствительность к гормональной терапии и приводит к снижению простатического специфического антигена (ПСА) более чем у 50% пациентов. У больных ГРРПЖ с метастазами в кости данная терапия сопровождается выраженным и длительным обезболивающим эффектом, улучшается качество жизни.

ПОКАЗАНИЯ. Октреотид является средством патогенетической терапии при опухолях, активно экспрессирующих рецепторы к соматостатину.

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);
- соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией рилизинг-фактора гормона роста).

В терапии гормонорезистентного рака предстательной железы:

- в составе комбинированной терапии на фоне хирургической или медикаментозной кастрации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата.

С осторожностью: холелитиаз; сахарный диабет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Опыт применения препарата при беременности и в период грудного вскармливания отсутствует, поэтому этой категории больных препарат назначают только в случае крайней необходимости.

Применение у детей. Существует ограниченный опыт применения у детей.

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 акромегалии для решения вопроса относительно переносимости и эффективности длительного лечения Октреотидом-лонг ФС рекомендуется предварительно провести 3-дневную пробу с п/к введением октреотида (раствора для п/к и в/м введения) в дозе 300 мкг/сут. Снижение уровня ИФР-1 в крови более 60% от исходного (при отсутствии признаков непереносимости) будет указывать на хороший прогноз применения препарата в качестве продолжительной первичной или вторичной фармакотерапии. Для пациентов, менее чувствительных к препарату, стартовая доза должна быть выше. Для резистентной группы больных рекомендуется хирургическое вмешательство. В случае нерадикальной аденомэктомии 3-дневная проба с п/к введением повышает чувствительность к последующей лекарственной терапии.

Для больных, у которых п/к введение октреотида обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, рекомендуемая начальная доза препарата составляет 20 мг каждые 4 нед в течение 3 мес. Начинать лечение Октреотидом-лонг ФС можно на следующий день после последнего п/к введения раствора октреотида. В дальнейшем дозу препарата корригируют с учетом концентрации в сыворотке ГР и ИФР-1, а также клинических симптомов.

Если после 3 мес лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта (в частности, если концентрация ГР остается выше 2,5 мкг/л), дозу можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 нед.

В тех случаях, когда после 3 мес лечения препаратом Октреотид-лонг ФС в дозе 20 мг отмечается стойкое уменьшение сывороточной концентрации ГР ниже 1 мкг/л, нормализация концентрации ИФР-1 и исчезновение обратимых симптомов акромегалии, можно уменьшить дозу Октреотида-лонг ФС до 10 мг. Однако у этих больных, получающих относительно небольшую дозу Октреотида-лонг ФС, следует продолжать тщательно контролировать сывороточные концентрации ГР и ИФР-1, а также симптомы заболевания. Пациентам, получающим стабильную дозу препарата, определение концентраций ГР и ИФР-1 следует проводить каждые 6 мес.

При эндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы для больных, у которых п/к введение октреотида обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, рекомендуемая начальная доза Октреотида-лонг ФС составляет 20 мг каждые 4 нед. П/к введение октреотида следует продолжать еще в течение 2 нед после первого введения Октреотида-лонг ФС. Для больных, не получавших ранее октреотид п/к, рекомендуется начинать лечение именно с п/к введения октреотида в дозе 100 мкг 3 раза/сут в течение относительно короткого периода времени (при-

мерно 2 нед) с целью оценки его эффективности и общей переносимости. Только после этого назначают Октреотид-лонг ФС по вышеприведенной схеме. В случае, когда терапия Октреотидом-лонг ФС в течение 3 мес обеспечивает адекватный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания, возможно снизить дозу Октреотида-лонг ФС до 10 мг, назначаемых каждые 4 нед. В тех случаях, когда после 3 мес лечения Октреотидом-лонг ФС удалось достичь лишь частичного улучшения, дозу препарата можно увеличить до 30 мг каждые 4 нед. На фоне лечения Октреотидом-лонг ФС в отдельные дни возможно усиление клинических проявлений, характерных для эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы. В этих случаях рекомендуется дополнительное п/к введение раствора октреотида в дозе, применявшейся до начала лечения Октреотидом-лонг ФС. Это может происходить, главным образом, в первые 2 мес лечения, пока не достигнуты терапевтические концентрации октреотида в плазме.

При гормонорезистентном раке предстательной железы рекомендуемая начальная доза препарата Октреотид-лонг ФС составляет 20 мг каждые 4 нед в течение 3 мес. В дальнейшем дозу препарата корригируют с учетом динамики концентрации простатоспецифического антигена (ПСА) в сыворотке, а также клинических симптомов. Если после 3 мес лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта (снижения ПСА), дозу можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 нед. Лечение Октреотидом-лонг ФС 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 больных, которым ранее проводили медикаментозную антиандрогенную терапию, сочетают с применением аналога ГнРГ. При этом инъекцию аналога ГнРГ (пролонгированной формы) проводят 1 раз в 4 нед. Пациентам, получающим Октреотид-лонг ФС, определение концентраций ПСА следует проводить каждый месяц.

У больных с нарушением функции почек, печени и у пациентов пожилого возраста нет необходимости корригировать режим дозирования Октреотида-лонг ФС.

Правила приготовления суспензии

1. Препарат вводится только в/м.
2. Препарат должен готовиться и вводиться только специально обученным медицинским персоналом.
3. Суспензию Октреотида-лонг ФС готовят непосредственно перед введением с помощью прилагаемого растворителя.
4. Перед инъекцией ампулу с растворителем и флакон с препаратом необходимо достать из холодильника и довести до комнатной температуры (требуется 30–50 мин).
5. Флакон с Октреотидом-лонг ФС необходимо держать строго вертикально! Легко постукивая по флакону, следует добиться, чтобы весь препарат находился на дне флакона (рис. 1).

Рисунок 1. Правильное положение флакона с препаратом.

6. Вскрыть упаковку со шприцем, присоединить к нему прилагаемую иглу размером 0,8×40 мм для забора растворителя (использовать только растворитель, входящий в комплект).

7. Вскрыть ампулу с растворителем и набрать в шприц все содержимое ампулы с растворителем, установить шприц на дозу 2 мл (рис. 2, 3).

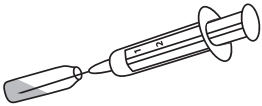


Рисунок 2. Порядок забора содержимого ампулы в шприц.

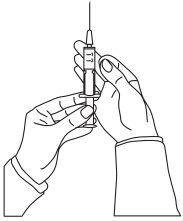


Рисунок 3. Правила установки требуемого количества жидкости в шприце.

8. Снять пластиковую крышку с флакона с действующим веществом. Продезинфицировать резиновую пробку спиртовым тампоном (прилагается в упаковке) (рис. 4).

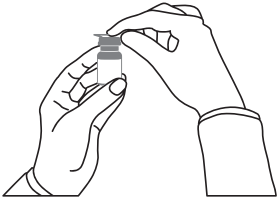


Рисунок 4. Подготовка и дезинфекция крышки флакона с препаратом.

Вставить иглу во флакон через центр резиновой пробки. Не касаясь иглой содержимого флакона, осторожно ввести растворитель по внутренней стенке флакона. Вынуть шприц из флакона (рис. 5).

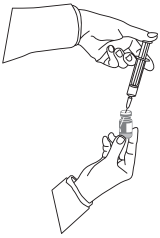


Рисунок 5. Введение растворителя во флакон с препаратом.

9. Не трогать флакон до тех пор, пока растворитель не смочит полностью все содержимое флакона. После того, как содержимое флакона полностью пропиталось растворителем (это примерно занимает 2–5 мин), необходимо осторожно, не переворачивая флакон, проверить наличие сухого остатка во флаконе. При обнаружении такового, оставить флакон до полного пропитывания (рис. 6)!

Рисунок 6. Проверка наличия сухого остатка во флаконе.

В течение 30–60 с флакон осторожно медленно вращать до образования однородной суспензии. **Не переворачивать и не встряхивать флакон** (рис. 7)!

Рисунок 7. Приготовление однородной суспензии (медленное вращение флакона).

10. Подготовить пациента к инъекции.

11. Заменить иглу на шприце иглой размером 1,2×50 мм (для набора суспензии). 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 переворачивать флакон при наборе. Небольшое количество препарата может оставаться на стенках и дне флакона. Расход на остаток на стенках и дне флакона учитывается (рис. 8, 9).

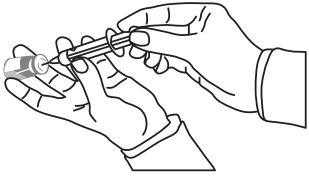


Рисунок 8. Порядок забора препарата в шприц.

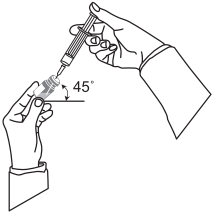


Рисунок 9. Правильное положение флакона при заборе препарата в шприц.

12. Сразу после набора суспензии снять иглу. Заменить на иглу для введения препарата размером 1,1×40 мм, аккуратно перевернуть шприц и удалить из шприца воздух.

13. Суспензию Октреотида-лонг ФС вводить немедленно после приготовления.

14. **Суспензия Октреотида-лонг ФС не должна смешиваться ни с каким другим лекарственным веществом в одном шприце.**

15. Продезинфицировать место инъекции. Ввести иглу глубоко в ягодичную мышцу, потянуть поршень шприца на себя, чтобы убедиться, что не поврежден кровеносный сосуд.

16. Ввести медленно суспензию.

17. При попадании в кровеносный сосуд следует поменять место инъекции и иглу.

18. При закупорке иглы заменить ее другой.

19. При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Критерии оценки частоты развития нежелательных реакций: очень часто — ≥1/10; часто — ≥1/100, <1/10; иногда — ≥1/1000,<1/100; редко — ≥1/10000, <1/1000); очень редко — <1/10000, включая отдельные сообщения.

Местные реакции: часто — при в/м введении возможны боль, редко — припухлость и высыпания в месте инъекции (как правило, слабо выражены, непродолжительны).

Со стороны пищеварительной системы: часто — спастические боли в животе, вздутие живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея; иногда — холецистит; редко — тошнота, рвота, образование камней в желчном пузыре, стеаторея. Хотя выделение жира с калом может возрастать, нет указаний на то, что длительное лечение октреотидом может приводить к нарушению всасывания (мальабсорбции). Редко — явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастральной области, напряжение брюшной стенки. Сообщалось о редких случаях острого панкреатита, развившегося в первые часы или дни п/к применения октреотида. При длительном применении отмечались случаи панкреатита, связанного с холелитиазом.

Имеются отдельные сообщения о развитии нарушений функции печени (острый гепатит без холестаза с нормализацией показателей трансаминаз после отмены октреотида); в т.ч. медленном развитии гипербилирубинемии, сопровождающемся повышением показателей ЩФ, ГГТ.

Со стороны эндокринной системы: редко — развитие стойкой гипергликемии, гипогликемии.

Со стороны ССС: иногда — брадикардия, тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: очень редко — одышка.

Аллергические реакции: редко — гиперчувствительность, сыпь; очень редко — анафилаксия.

Прочие: редко — временное выпадение волос после введения октреотида.

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 Р450, что может быть вызвано супрессией ГР. Поскольку невозможно исключить подобные эффекты октреотида, препараты, метаболизирующиеся ферментами системы цитохрома Р450 и имеющие узкий терапевтический диапазон доз (например хинидин и терфенадин) следует назначать с осторожностью.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. По известным данным, при применении октреотида в дозе 90 мг каждые 2 нед у больных со злокачественными новообразованиями не было отмечено каких-либо нежелательных явлений.

При однократном в/в болюсном введении октреотида в дозе 1 мг взрослому пациенту описаны такие симптомы, как кратковременная брадикардия, приливы крови к лицу, спастические боли в животе, диарея, ощущение пустоты в желудке и тошнота. Все описанные симптомы разрешились в течение 24 ч после введения препарата.

Лечение: симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за больными, так как возможно увеличение размеров опухоли с развитием таких серьезных осложнений, 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, с нейроэндокринными 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-лонг ФС и примерно каждые 6 мес в процессе лечения. Камни в желчном пузыре, если все-таки они обнаруживаются, как правило, бессимптомные.

У больных сахарным диабетом типа 1 Октреотид-лонг ФС 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 постпрандиальной гликемии. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать концентрацию глюкозы крови и

в случае необходимости корригировать 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 ГР и глюкагона, чем на секрецию инсулина, а также с меньшей длительностью ингибирующего воздействия на секрецию инсулина). Показано систематическое наблюдение за этими больными.

У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике. На фоне применения октреотида отмечается снижение содержания цианокобаламина (витамина B_{12}) и отклонение от нормы показателей теста всасывания цианокобаламина (тест Шиллинга).

У пациентов с дефицитом витамина B_{12} в анамнезе при применении октреотида рекомендуется контролировать содержание цианокобаламина.

До назначения октреотида больные должны пройти УЗИ желчного пузыря. Во время лечения Октреотидом-лонг ФС следует проводить повторные УЗИ желчного пузыря, предпочтительно, с интервалами 6–12 мес. Если камни желчного пузыря обнаружены еще до начала лечения, необходимо оценить потенциальные преимущества терапии Октреотидом-лонг ФС по сравнению с возможным риском, связанным с наличием желчных камней. В настоящее время не имеется каких-либо свидетельств того, что октреотид пролонгированного действия неблагоприятно влияет на течение или прогноз уже имеющейся желчнокаменной болезни.

Ведение больных, у которых камни желчного пузыря образуются в процессе лечения Октреотидом-лонг ФС

1. Бессимптомные камни желчного пузыря. Применение Октреотида-лонг ФС 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.

2. Камни желчного пузыря с клинической симптоматикой. Применение Октреотида-лонг ФС можно прекратить или продолжить — в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае больного следует лечить так же, как и в других случаях желчнокаменной болезни с клиническими проявлениями.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими транспортными средствами, на работу с двигающимися механизмами. На сегодняшний день не имеется данных о влиянии октреотида на способность водить автомобиль и работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, 10 мг, 20 мг и 30 мг.* Во флаконах темного стекла вместимостью 10 мл.

По 2 мл растворителя (маннит, раствор 0,8 %) в ампулах нейтрального стекла. В контурную ячейковую упаковку помещают: 1 фл. с препаратом; 1 амп. с растворителем; 1 шприц одноразового применения, вместимостью 5 мл; 1 стерильную иглу для растворителя, размером 0,8 мм × 40 мм; 1 стерильную иглу для суспензии, размером 1,2 мм × 50 мм; 1 стерильную иглу для инъекции, размером 1,1 мм × 40 мм; 1 нож для вскрытия ампул или 1 скарификатор; 2 спиртовые салфетки.

При упаковке растворителя в импортные ампулы, имеющие кольцо для вскрытия или точку разлома, скарификатор ампульный или нож для вскрытия ампул не вкладывают.

1 контурную ячейковую упаковку комплекта помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ОКТРЕТЕКС® (OCTRETEX)

Октреотид*. 207

ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия)

р-р для инф. и п/к введ. 0,1 мг/мл, амп. 1 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1, 2

Октретекс®

СОСТАВ

Раствор для инфузий и подкожного введения . . . . . 1 мл (1 амп.)

активное вещество:
октреотида ацетат (в пересчете на октреотид) . . . . . 0,1 мг

вспомогательные вещества: молочная кислота — 3,4 мг; маннитол — 45 мг; натрия гидрокарбонат — до pH 3,9–4,5; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* прозрачный, бесцветный, без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Соматостатиноподобное.*

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 тиролиберином.

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 акромегалией). 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-гидроксииндолуксусной 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. Одновременно 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 размеров 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 транзиторный 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 протоновой 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 одновременного продолжительного снижения концентрации инсулина в крови.

У больных с редко встречающимися опухолями, гиперпродуцирующими рилизинг-фактор ГР (соматолиберинОмы), 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 крово-

течения, 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 осуществляется в 2 фазы, с $T_{1/2}$ 10 и 90 мин соответственно. Бóльшая 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, ВИПома, глюкагонома, гастринома/синдром Золлингера-Эллисона), инсулинома, соматолиберинома;
- рефрактерная диарея у больных СПИДом;
- профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе;
- остановка кровотечения и профилактика рецидивов кровотечения из варикознорасширенных 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 концентраций 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-гидроксииндолуксусной 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 варикознорасширенных 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 поддерживающей 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 препарат в одно и то же место с короткими промежутками времени; ампулы следует открывать непосредственно перед введением препарата; неиспользованное количество раствора следует выбрасывать.

В/в капельное введение. При необходимости в/в капельного введения октреотида содержимое одной ампулы, содержащей 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 химическую стабильность в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе 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 комнатной 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 соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто — 1/10 назначений (≥10%); часто — 1/100 назначений (≥1% и <10%); нечасто — 1/1000 назначений (≥0,1% и <1%); редко — 1/10000 назначений (≥0,01% и <0,1%); очень редко — 1/10000 назначений (<0,01%), включая отдельные сообщения.

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, холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, стеаторея (без явлений мальабсорбции). Хотя выделение жира с калом может возрастать, на сегодняшний день нет доказательств того, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию дефицита питания вследствие нарушений всасывания (мальабсорбции); редко — симптомы, напоминающие острую кишечную непроходимость: 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, увеличивая 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 свободного 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 бромокриптина увеличивает биодоступность бромокриптина.

Уменьшает метаболизм веществ, метаболизирующихся с участием ферментов системы цитохрома Р450 (может быть обусловлено подавлением ГР). Поскольку нельзя исключить подобные эффекты октреотида, следует соблюдать осторожность при назначении препаратов, метаболизирующихся системой цитохрома Р450 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, получающими 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 варикознорасширенных 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 сохранной секреции инсулина введение октреотида может приводить к постпрандиальной гипергликемии. Поскольку после кровотечений из варикознорасширенных 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® в отношении образования камней желчного пузыря

1. До назначения октреотида больные должны пройти предварительное УЗИ желчного пузыря.

2. Во время лечения препаратом Октретекс® 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 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.

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 быстроты 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*. **225**

Dr. Reddy's Laboratories Ltd. (Индия)

капс. раствор./кишечн. 20 мг, стрип 10, пач. картон. 3
капс. раствор./кишечн. 10 мг, бл. 10, пач. картон. 3
капс. раствор./кишечн. 40 мг, бл. 7, пач. картон. 4
Омез®

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 сополимер (тип С) — 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: пропилпарагидроксибензо-

ат; метилпарагидроксибензоат; натрия лаурилсульфат; вода; краситель азорубин (Е122) — крышечка капсулы; желатин

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы, 20 мг:* твердые, желатиновые, прозрачные, размер №2, с бесцветным корпусом, розовой крышечкой и маркировкой черного цвета «OMEZ» на обеих частях капсулы. Содержимое капсулы — гранулы белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ингибирующее H^+, K^+-АТФ-азу, противоязвенное.*

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 канальцев 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 ч, 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 лечения 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, связь с белками плазмы — 90–95% (альбумин и кислый альфа$_1$-гликопротеин).

$T_{1/2}$ 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. гидроксиомепразол, сульфидные и сульфоновые производные). Значительная часть метаболизма омепразола зависит от полиморфно экспрессируемой специфической изоформы CYP2C19 (S-мефенитоин гидроксилаза), отвечающей за образование гидроксиомепразола, главного плазменного метаболита. Является ингибитором изофермента CYP2C19.

Выводится почками (70–80%) и с желчью (20–30%). При ХПН 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, полиэндокринный 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 дыхатель-

ные 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* — 20 мг 2 раза в сутки в течение 7–14 дней (в зависимости от применяемой 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, миастения, миалгия.

Со стороны кожных покровов: редко — кожная сыпь и/или зуд; в отдельных случаях — фотосенсибилизация, мультиформная экссудативная эритема, алопеция.

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 гландулярных кист во время длительного лечения (следствие ингибирования секреции соляной кислоты, носит 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 диазепама, 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 кларитромицина 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 одновременно 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 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 на способность 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.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Омепразол (Omeprazole*)*

Синонимы

Омез®: капс. раствор./кишечн. *(Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)* 222

П

ПИКНОГЕНОЛ-ЭКСТРА (PYCNOGENOL EXTRA)

Кобра ИнтерФарм (Россия)

СОСТАВ

БАД **Капсулы . . . . . 2 капс. (600 мг × 2)**

активные вещества:

пикногенол из французской приморской сосны (Picnogenol®) . . . . . 20 мг

активин (патентованный экстракт виноградных косточек *Activin*®). . . . . 80 мг

Комплекс Продления Жизни™ (порошок листьев гинкго билоба, экстракт чеснока, спирулина гавайская, коэнзим Q10, патентованный экстракт виноградных косточек — *Activin*®). . . . . 200 мг

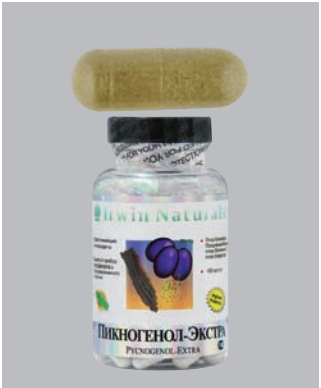
аскорбат кальция (некислотная биоактивная форма витамина С). . . . . 100 мг
порошок травы люцерны (алфалфа) . . . . . 600 мг

ХАРАКТЕРИСТИКА. БАД к пище. Многокомпонентное антиоксидантное средство для защиты организма от свободных радикалов и преждевременного старения, сохранения здорового состояния сосудов и кожи. В его составе — оптимальное сочетание двух эффективных природных антиоксидантов Picnogenol® и Activin® с Комплексом Продления Жизни™ Лайнуса Полинга и некислотной формой витамина С.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. *Антиоксидантное, ангиопротективное, противовоспалительное, регулирующее окислительно-восстановительные процессы.*

Действие продукта определяется свойствами входящих в его состав компонентов.

Пикногенол-Экстра на молекулярном и клеточном уровне стабилизирует клеточные мембраны и защищает молекулы от повреждения свободными радикалами, подавляет воспалительные процессы; активно предохраняет от повреждений коллагеновые и эластиновые волокна в соединительной ткани; укрепляет стенки кровеносных сосудов, улучшает кровообращение и микроциркуляцию в капиллярах, артериях и венах; нейтрализует протеолитические ферменты, такие как эластаза и коллагеназа, вызывающие разрушение соединительной ткани, кожи, суставов, сосудов и пр.; увеличивает подвижность суставов. Повышает переносимость организмом высоких физических и психоэмоциональных нагрузок, стимулирует естественный иммунный ответ; активно тормозит процесс преждевременного старения, предупреждает и приостанавливает сопутствующие ему возрастные



капс. 600 мг, фл. 50, 100
Пикногенол-Экстра

изменения и заболевания; омолаживает кожу, улучшает зрение.

В 2001 г. Пикногенол-Экстра производства компании Ирвин Нэчуралз прошел клинические испытания в НИИ фармакологии РАМН. Результаты исследований подтвердили его высокую антиоксидантную активность, способность улучшать функцию кровеносной системы и положительное действие на все органы и системы организма, зависящие от адекватного кровообращения.

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. *Пикногенол* — экстракт из коры приморской сосны, растущей во Франции (пикногенол ОРС — 85) или из виноградных косточек (пикногенол ОРС — 85+) обладает антиоксидантными и антигистаминными свойствами. По антиоксидантной активности пикногенол в 50 раз активнее витамина Е и в 20 раз — витамина С.

Люцерна связывает в кишечнике холестерин и соли желчных кислот, оказывает мочегонное и противовоспалительное действие.

Аскорбат кальция является легкоусвояемой некислотной формой витамина С. Аскорбат кальция и его метаболиты циркулируют в крови 8–12 ч, в отличие от обычного витамина С, который выводится почками в течение 1–3 ч.

Гинкголиды из листьев гинкго билоба (Ginkgo biloba) расширяют сосуды головного мозга и повышают эластичность их стенок.

Экстракт чеснока (Garlic extract) проявляет антибактериальные и противовоспалительные свойства, снижает АД и уровень холестерина.

Белки, витамины и минеральные вещества из водоросли спирулина (Spirulina) оказывают антиоксидантное влияние и увеличивают адаптационные возможности организма, снижают уровень IgE в крови, но повышают уровень глюкокортикоидов (кортизона), как сорбенты редуцируют всасывание радионуклидов, токсинов, аллергенов.

Коэнзим Q10 в качестве участника генерации энергии в клетках (транспортирует электроны в дыхательной цепи митохондрий) способствует накоплению АТФ и предохраняет мембранные и плазменные липиды от перекисного окисления.

Экстракт виноградных косточек ингибирует агрегацию тромбоцитов и улучшает микроциркуляцию.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ

- в качестве дополнительного источника антиоксидантов — полифенолов (проантоцианидинов, флавоноидов) и витамина С, оказывающего общеукрепляющее действие;
- для профилактики и комплексной терапии сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний;
- для ускорения реабилитации организма после лекарственной и химиотерапии, хирургических вмешательств при онкологических заболеваниях;
- при заболеваниях вен (варикоз, тромбофлебит); отеках нижних конечностей и ночных судорогах мышц нижних конечностей;
- для ускорения восстановления организма после физических нагрузок.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость компонентов продукта;
- пониженная свертываемость крови;
- беременность;
- период грудного вскармливания.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды, запивая водой. Взрослым — по 1 капс. 1–2 раза в день. Длительность приема — 3–4 нед. Возможен длительный (постоянный) прием. Перед применением проконсультироваться с врачом.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 600 мг. Во флаконе 50 или 100 шт.

КОММЕНТАРИЙ. Патент США № 4.698.360.

П

Плериксафор (Plerixafor*)*

Синонимы

Мозобаил: р-р для п/к введ. *(Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)* 186

Поливитамины + Минералы (Multivitamins + Multimineral)

Синонимы

Супрадин®: табл. п.о., табл. шип. *(Bayer Consumer Care AG)*. 249

ПОЛИОКСИДОНИЙ® (POLYOXIDONIUM)

Азоксимера бромид*. 44

ООО «НПО Петровакс Фарм» (Россия)

СОСТАВ

♣Таблетки . . . . . 1 табл.

активное вещество:
азоксимера бромид . . . . . 12 мг

вспомогательные вещества: маннитол, повидон, бетакаротен — до получения смеси 18 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 185 мг; крахмал картофельный — 45 мг; кислота стеариновая — 2 мг

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения . . . . . 1 амп. 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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Иммуномодулирующее, детоксицирующее, антиоксидантное.*

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

табл. 12 мг, уп. контурн. яч. 10, пач. картон. 1
Полиоксидоний®

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.

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 иммунодефицитных 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®.

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

лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим. 3 мг, фл. темн. стекл., уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1

Полиоксидоний®

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 полуабсорбции 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 полуэлиминации — 36,2 ч.

В организме гидролизуется до олигомеров, которые выводятся преимущественно почками. Кумулятивный эффект отсутствует.

ПОКАЗАНИЯ. *Таблетки:* у взрослых и подростков старше 12 лет для лечения и профилактики инфекционно-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 рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний ротоглотки, околоносовых пазух, верхних дыхательных путей, внутреннего и среднего уха;
- аллергических заболеваний, осложненных рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией (в т.ч. поллиноза, бронхиальной 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.

Лиофилизат 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;

лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим. 6 мг, фл. темн. стекл., уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1

Полиоксидоний®

- 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);
- для реабилитации часто и длительно болеющих;
- для профилактики гриппа и ОРЗ.

Суппозитории: у взрослых и детей старше 6 лет.

супп. ваг./ректр. 6 мг,
уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2
Полиоксидоний®

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, эндомиометрита, кольпита, цервицита, цервикоза, бактериальных вагинозов (в т. ч. вирусной этиологии);
- различных формах туберкулеза;
- аллергических заболеваниях, осложненных рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией (в т.ч. поллиноза, бронхиальной 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. Применение при беременности и лактации противопоказано (клинический опыт применения отсутствует). Экскреция Полиоксидония® с грудным молоком не изучалась.

супп. ваг./ректт. 12 мг,
уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 2
Полиоксидоний®

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Таблетки. Перорально* и *сублингвально*, за 20–30 мин до еды, ежедневно 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, остроты 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:* иммунокомпрометированным 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.

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 назначают 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, Реополиглюкина 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 температуры.

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 противоаллергическими 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 показа-

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 препарат растворяют в 1,5–2 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида, Реополиглюкина, 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 приготовленного раствора (50 мкл) содержится 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 °С).

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 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) вводится 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, трофические 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 суппозиториев 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 и 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. Возможно применение Полиоксидония® со многими ЛС, в т.ч. совместим с антибиотиками, противовирусными, противо-

грибковыми 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 суппозиториев: 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 упавке 5 штук. 2 ячейковые упаковки в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Лиоф. д/р-ра д/ин. и местн. прим. — по рецепту.

Табл., супп. ваг./ректр. — без рецепта.

РЕЗОКЛАСТИН ФС

Золедроновая кислота* **145**

ЗАО «Ф-Синтез» (Россия)

конц. для р-ра д/инф. 0,8 мг/мл, фл. темн. стекл., 5 мл или 6,25 мл, пач. картон. 1

Резокластин ФС

СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий . . . . . 1 мл

активное вещество:

золедроновой кислоты моногидрат. . . . . 0,85 мг

(соответствует золедроновой кислоте безводной — 0,80 мг)

вспомогательные вещества:

D-маннитол . . . . . 44,0 мг

натрия цитрата дигидрат . . . . . 5,5 мг

(соответствует натрия цитрату безводному — 4,8 мг)

вода для инъекций . . . . до 1,0 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Ингибирующее костную резорбцию.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Резокластин ФС относится к новому классу высокоэффективных бисфосфонатов, обладающих избирательным действием на костную ткань. Золедроновая кислота подавляет активность остеокластов, не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства костной ткани. Избирательное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани, но точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. Золедроновая кислота кроме ингибирующего действия на резорбцию кости обладает 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 остеокластной резорбции костной ткани приводит к снижению роста опухолевых клеток; отмечается антиангиогенная и противоболевая активность. Золедроновая кислота подавляет также пролиферацию клеток эндотелия человека. При гиперкальциемии, вызванной опухолью, снижает концентрацию кальция в сыворотке крови.

При применении золедроновой кислоты у больных с постменопаузным остеопорозом (значения Т-критерия минеральной плотности костной ткани шейки бедра менее -2,5) отмечалось статистически достоверное снижение риска вертебральных переломов, а также уменьшение риска развития одного или более новых (повторных) переломов позвонков.

При лечении золедроновой кислотой у пациентов с костной болезнью Педжета отмечались статистически достоверный, быстрый и длительный терапевтический ответ, а также нормализация уровня костного обмена и концентрации ЩФ в плазме крови.

Препарат также высокоэффективен у пациентов, получавших ранее лечение пероральными бисфосфонатами. Установлено, что у большинства больных при применении золедроновой кислоты терапевтический ответ сохраняется на протяжении всего периода лечения (около 2 лет).

У пациентов с постменопаузным остеопорозом и костной болезнью Педжета золедроновая кислота не влияет на качественное состояние нормальной кости, не нарушает процессов костного ремоделирования и минерализации и способствует сохранению нормальной трабекулярной архитектоники кости.

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 на 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%. Плазменный клиренс не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Не подвергается метаболизму.

От 20 до 50% выводится почками в неизмененном виде в 3 этапа: 1 и 2 фазы — быстрое выведение препарата из системного кровотока с $T_{1/2}$ — 0,24 и 1,87 ч соответственно; и длительная 3 фаза 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 % введенной

дозы. Остальное количество препарата связывается с костной тканью, после чего происходит медленное обратное высвобождение в системный кровоток и выведение почками; кишечником выводится менее 3% золедроновой кислоты. 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 золедроновой кислоты положительно коррелирует с Cl креатинина и составляет 42–108% от Cl креатинина, составляющего в среднем 55–113%. У пациентов с тяжелой (Cl креатинина ≤20 мл/мин) и умеренной (Cl креатинина 20–50 мл/мин) почечной недостаточностью клиренс золедроновой кислоты составляет 37 и 72% соответственно от значений клиренса препарата у пациентов с Cl креатинина >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 со́лидных опухолях и миеломная болезнь (для снижения риска патологических переломов; компрессии спинного мозга; гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии);
- постменопаузная форма первичного остеопороза;
- сенильная форма первичного остеопороза;
- вторичный остеопороз;
- костная болезнь Педжета.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата;
- выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина — ≤30 мл/мин);
- беременность;
- 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); бронхиальная астма (при наличии у пациентов гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

В/в, капельно, в течение не менее 15 мин.

При гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями (концентрация кальция с коррекцией по уровню альбумина ≥12 мг/дл или 3 ммоль/л), рекомендуемая доза препарата Резокластин ФС составляет 4 мг, однократно. Инфузию проводят при условии адекватной гидратации пациента.

При метастатическом поражении костей при злокачественных со́лидных опухолях и миеломной болезни рекомендуемая доза препарата составляет 4 мг каждые 3–4 нед. Дополнительно рекомендуется назначать внутрь кальций в дозе 500 мг/сут и витамин D в дозе 400 МЕ/сут.

При постменопаузной и сенильной форме первичного остеопороза с целью увеличения минеральной плотности костной ткани, предотвращения переломов тел позвонков и других костей скелета, рекомендуемая доза препарата составляет 5 мг, 1 раз в год.

При вторичном остеопорозе рекомендуемая доза препарата Резокластин ФС составляет 5 мг 1 раз в год. Если поступление в организм кальция и витамина D с пищей недостаточно, следует дополнительно назначить препараты кальция и витамина D. Длительность применения препарата опреде-

ляется врачом индивидуально в зависимости от состояния пациента.

Для лечения костной болезни Педжета рекомендуется однократное в/в введение препарата в дозе 5 мг. В связи с тем, что костная болезнь Педжета характеризуется высоким уровнем костного обмена, всем пациентам с этим заболеванием рекомендуется принимать суточную норму кальция и витамина D в течение первых 10 дней после введения золедроновой кислоты.

Повторное лечение золедроновой кислотой костной болезни Педжета. После первого введения препарата наблюдается длительный период ремиссии. В настоящее время специальных данных по проведению повторного лечения костной болезни Педжета не имеется. Однако возможность повторного введения препарата может быть рассмотрена в случае обнаружения у больных рецидива заболевания на основании следующих критериев: отсутствие нормализации активности ЩФ сыворотки крови, повышение ее активности в динамике, а также наличия клинических признаков костной болезни Педжета, обнаруживаемых при медицинском обследовании спустя 12 мес после введения первой дозы золедроновой кислоты.

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 или <4,5 мг/дл, коррекции режима дозирования не требуется.

Метастатическое поражение костей при злокачественных солидных опухолях и миеломная болезнь. Доза золедроновой кислоты у пациентов с нарушением функции почек зависит от исходного уровня Cl креатинина, рассчитанного по формуле Cockcroft-Gault. При тяжелых нарушениях функции почек (Cl креатинина <30 мл/мин) применять золедроновую кислоту не рекомендуется. Рекомендуемые дозы при легких или умеренных нарушениях функции почек (значения Cl креатинина — 30–60 мл/мин) приведены ниже.

Таблица

Рекомендуемые дозы золедроновой кислоты в зависимости от значения Cl креатинина

Исходное значение Cl креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты, мг
50–60	3,5
40–49	3,3
30–39	3,0

Концентрацию сывороточного креатинина следует определять перед введением каждой дозы препарата. При выявлении нарушений функции почек очередное введение золедроновой кислоты следует отложить. Нарушения функции почек определяются по следующим параметрам:

- *для пациентов с нормальными исходными значениями креатинина (<1,4 мг/дл)* — повышение содержания креатинина в сыворотке крови на 0,5 мг/дл;
- *для пациентов с отклонениями исходного уровня креатинина (>1,4 мг/дл)* — повышение концентрации креатинина в сыворотке крови на 1 мг/дл.

Терапию золедроновой кислотой возобновляют только после того, как концентрация креатинина достигнет значений, превышающих исходную величину не более чем на 10%, в той же дозе, которая применялась до прерывания лечения.

Инструкция по приготовлению раствора

Раствор готовят в асептических условиях. Перед введением препарат разводят (содержимое 1 флакона — 4 мг/5 мл или 5 мг/6,25 мл, в зависимости от рекомендуемой дозы) в 100 мл раствора для инфузий, не содержащего кальций (0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы).

Приготовленный раствор Резокластина ФС желательно использовать непосредственно после приготовления. Неиспользованный раствор можно хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С не более 24 ч. Перед введением раствор следует выдержать в помещении до достижения им комнатной температуры. Приготовленный раствор золедроновой кислоты необходимо вводить с использованием отдельной системы для в/в инфузий.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежелательные реакции перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения. Критерии частоты: очень часто — ≥1/10; часто — ≥1/100, <1/10; иногда — ≥1/1000, <1/100; редко — ≥1/10000, <1/1000; очень редко — <1/10000, включая отдельные сообщения.

Со стороны органов кроветворения: часто — анемия, иногда — тромбоцитопения, лейкопения; редко — панцитопения.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль; иногда — головокружение, чувство тревоги, парестезии, тремор, нарушения вкусовых ощущений, гипестезия, гиперестезия, расстройства сна; редко — спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: часто — конъюнктивит; иногда — нечеткость зрения; очень редко — увеит, эписклерит.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, рвота, анорексия; иногда — диарея, запор, абдоминальные боли, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

Со стороны дыхательной системы: иногда — одышка, кашель.

Со стороны кожи и кожных придатков: иногда — зуд, сыпь (включая эритематозную и макулезную), повышенная потливость.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — боли в костях, миалгия, артралгия, генерализованные боли; иногда — мышечные судороги.

Со стороны ССС: иногда — выраженное повышение или снижение АД; редко — брадикардия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто — нарушения функции почек; иногда — острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия.

Со стороны иммунной системы: иногда — реакции повышенной чувствительности; редко — ангионевротический отек.

Местные реакции: боль, раздражение, отечность, образование инфильтрата в месте введения препарата.

Нарушения лабораторных показателей: очень часто — гипофосфатемия; часто — повышение сывороточных концентраций креатинина и мочевины, гипокальциемия; иногда — гипомагниемия, гипокалиемия; редко — гиперкалиемия, гипернатриемия.

Прочие: часто — гриппоподобный синдром (включающий общее недомогание, озноб, болезненное состояние, жар), лихорадка, 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 или

любые двухвалентные катионы, в частности раствор Рингера лактата.

При одновременном применении с противоопухолевыми ЛС, диуретиками, антибиотиками, анальгетиками клинически значимых взаимодействий не отмечено.

Бисфосфонаты и аминогликозиды оказывают однонаправленное влияние на концентрацию кальция в сыворотке крови, поэтому при их одновременном назначении повышается риск развития гипокальциемии и гипомагниемии.

Рекомендуется соблюдать осторожность 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.

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при случайной передозировке препарата пациент должен находиться под постоянным наблюдением врача. В случае возникновения гипокальциемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, показано проведение инфузии кальция глюконата.

Лечение: показано проведение инфузии кальция глюконата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед инфузией следует исключить наличие дегидратации у 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.

При решении вопроса о применении Резокластина ФС у больных с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, на фоне нарушения функции почек, необходимо оценить состояние больного и сделать вывод о соотношении потенциальной пользы и возможного риска лечения. После введения препарата необходим постоянный контроль за концентрацией 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, гиперчувствительным к ацетилсалициловой кислоте, отмечались случаи бронхоспазма, однако при применении золедроновой кислоты такие случаи пока не зарегистрированы.

У онкологических больных, на фоне лечения бисфосфонатами, включая золедроновую кислоту, описаны случаи развития остеонекроза челюсти, в связи с чем до начала лечения необходимо предусмотреть стоматологическое обследование и в случае наличия факторов риска (анемии, коагулопатии, инфекции, плохой гигиены или заболеваний полости рта, сопутствующей химио- или лучевой терапии, лечении кортикостероидами) провести соответствующие профилактические процедуры. На фоне лечения золедроновой кислотой больным с факторами риска, по возможности, следует избегать стоматологических оперативных вмешательств. Для снижения частоты нежелательных реакций после проведения инфузии Резокластина ФС, пациентам необходимо назначить парацетамол или ибупрофен сразу после введения препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Концентрат для-приготовления раствора для инфузий 4 мг/5 мл и 5 мг/6,25 мл.* По 5 мл концентрата, содержащего 4 мг золедроновой кислоты, и 6,25 мл концентрата, содержащего 5 мг золедроновой кислоты, во флаконах темного стекла вместимостью 10 мл, герметично укупоренных пробками из резины и колпачками алюминиево-пластиковыми. 1 фл. с препаратом в пластиковой или картонной подложке помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Ритуксимаб (Rituximab*)*

Синонимы

Ацеллбия®: конц. для р-ра д/инф. *(Биокад)* 62

Сорафениб (Sorafenib*)*

Синонимы

Нексавар®: табл. п.п.о. *(Bayer Pharmaceuticals AG)*. 198

СОРБИФЕР ДУРУЛЕС (SORBIFER® DURULES®)

Железа сульфат + Аскорбиновая кислота* *145*

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . . 1 табл.

активное вещество:
железа сульфат . . . . . 320 мг
(эквивалентно 100 мг железа II)
кислота аскорбиновая . . . . 60 мг

вспомогательные вещества: магния стеарат — 2,3 мг; повидон — 51 мг; полиэтен 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 светло-желтого цвета, с гравировкой «Z» на одной стороне, на изломе ядро серого цвета, с характерным запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоанемическое, восполняющее дефицит железа.*

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 тощей кишки. Связь с белками плазмы —

табл. п.о., фл. темн. стекл. 30, пач. картон. 1

Сорбифер® Дурулес®

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 доноров крови.

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. *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 восполнения 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 продолжение 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, пеницилламина, тетрациклинов и гормонов щитовидной железы. Одновременное применение препарата Сорбифер Дурулес и антацидных препара-

тов, 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, коагулопатия, гипертермия, гипогликемия, поражение печени, почечная недостаточность, мышечные судороги и кома могут проявиться через 6–12 ч.

Лечение: в случае передозировки немедленно 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 крышкой 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)* 95

СТОМАТИДИН® (STOMATIDIN®)

Гексэтидин* **114**

Представительство АО «Босналек» (Босния и Герцеговина)

р-р д/местн. прим. 1 мг/мл, фл. темн. стекл. 200 мл, пач. картон. 1
Стоматидин®

СОСТАВ

Раствор для местного применения . . . . . 1 мл

активное вещество:
гексэтидин . . . . . 1 мг

вспомогательные вещества: пропиленгликоль — 100 мг; полисорбат 20 — 10 мг; лимонной кислоты моногидрат — 0,4 мг; натрия сахаринат — 0,3 мг; рацементол — 0,15 мг; метилсалицилат — 0,1 мг; краситель азорубин — 0,1 мг; этанол 96% — 0,1 мл; вода — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная жидкость красного цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антисептическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антисептический препарат для местного применения в оториноларингологии и стоматологии.

Противомикробное действие гексэтидина связано с подавлением окислительных реакций метаболизма микробных клеток (антагонист тиамина). Препарат оказывает антибактериальное действие в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus spp.* и противогрибковое действие (в т.ч. в отношении грибов рода *Candida*). При концентрации 100 мг/мл достигается угнетение роста большинства штаммов бактерий. Развитие устойчивости не наблюдалось. Гексэтидин оказывает слабое анальгезирующее действие на слизистую оболочку.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Гексэтидин хорошо адгезируется на слизистой оболочке и практически не всасывается. После однократного применения гексэтидин обнаруживается на слизистой оболочке полости рта в течение 65 ч. В зубных бляшках активные концентрации сохраняются в течение 10–14 ч после применения.

ПОКАЗАНИЯ. Воспалительные и инфекционные заболевания полости рта и глотки:

- ангины (в т.ч. ангины с поражением боковых валиков, ангина Плаута-Венсана);
- фарингит, гингивит и кровоточивость десен, периодонтопатии;
- стоматит, глоссит;
- афтозные язвы с целью профилактики суперинфекции;
- инфицирование альвеол после удаления зубов;
- грибковые инфекции полости рта и глотки, особенно кандидозный стоматит;
- до и после операций в полости рта и глотки;
- дополнительная гигиена полости рта при общих заболеваниях;
- устранение неприятного запаха изо рта, особенно в случае разрушающихся опухолей полости рта и глотки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- гиперчувствительность;
- атрофический фарингит;
- беременность (I триместр);
- детский возраст до 5 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Отсутствуют достаточные данные относительно проникновения гексэтидина через плаценту и в грудное молоко. Возможно использование препарата во время беременности, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Местно.*

Для полоскания необходимо всегда пользоваться неразведенным препаратом. Раствор нельзя проглатывать. Необходимо выплюнуть раствор после полоскания.

При заболеваниях полости рта у взрослых и детей в возрасте старше 5 лет полоскать полость рта 10–15 мл (1 ст.ложка) неразведенного раствора препарата в течение 30 с.

При заболеваниях горла у взрослых и детей в возрасте старше 5 лет применяют полоскания таким же количеством неразведенного раствора препарата на протяжении 30 с.

При лечении заболеваний полости рта препарат можно наносить с помощью тампона.

Применяют 2 раза в сутки (предпочтительно утром и вечером), после приема пищи. Длительность применения препарата устанавливается индивидуально. Если симптомы заболевания не исчезают после 5 дней применения препарата и/или сопровождаются повышенной температурой, следует обратиться к врачу.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Жжение, раздражение и умеренная сухость слизистой оболочки полости рта, аллергические реакции. При длительном применении возможно изменение вкусовых ощущений. После прекращения применения препарата побочные эффекты исчезают.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не описано.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при случайном проглатывании больших количеств препарата возможно появление тошноты и рвоты.
Лечение: промывание желудка, назначение симптоматической терапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Не использовать препарат у той категории пациентов, которые самостоятельно не могут проводить данную процедуру (полоскание).
Влияние на способность к управлению транспортными средствами или работе с механизмами. Не влияет. Препарат содержит 10% этанола (спирта этилового 96 %). Препарат следует принимать не позднее чем за 30 мин до начала управления транспортным средством.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для местного применения, 0,1%*. По 200 мл во флаконе темного стекла, укупоренном алюминиевой крышкой с контролем первого вскрытия или навинчивающейся пластиковой крышкой, снабженной механизмом защиты от детей, уплотнителем и контролем первого вскрытия. По 1 фл. помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

СУППОРТАН (SUPPORTAN®)

СУППОРТАН НАПИТОК (SUPPORTAN DRINK®)

ООО «Фрезениус Каби» (Россия)

напиток со вкус. тропич. фрукт., пак. 200 мл
напиток со вкус. каппуччино, пак. 200 мл
Суппортан напиток

✎ *Общее описание*

СОСТАВ

Суппортан

Специализированный продукт для энтерального питания . . . . . 500 мл

состав продукта: вода, мальтодекстрин, молочный белок, сахароза, инулин (из цикория), растительные масла, среднецепочечные триглицериды, рыбий жир (с лецитином сои), натрия цитрат, пшеничный декстрин, натрия хлорид, магния цитрат, железа пирофосфат, калия цитрат, цинка сульфат, марганца хлорид, меди сульфат, натрия фторид, натрия молибдат, натрия селенит, калия йодид, хрома хлорид, витамин А (с рыбьим желатином), витамин Е, витамин D_3, β-каротин, вита-

мин K_1, витамин B_1, витамин B_2, витамин B_6, витамин B_{12}, витамин С, ниацин, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, биотин, регулятор кислотности (Е530), натуральный ароматизатор, эмульгатор (лецитин сои — Е471)

витамины и другие нутриенты: витамин А — 150 мкг; β-каротин — 375 мкг; витамин D_3 — 2,5 мкг; витамин Е — 3,75 мг; витамин K_1 — 21 мкг; витамин B_1 — 0,3 мг; витамин B_2 — 0,4 мг; ниацин — 3,75 мг; витамин B_6 — 0,43 мг; витамин B_{12} — 0,75 мкг; пантотеновая кислота — 1,5 мг; биотин — 9,4 мкг; фолиевая кислота — 62,5 мкг; витамин С — 18,8 мг; холин — 2,5 мг

минералы и микроэлементы: натрий — 47,5 мг; калий — 128 мг; хлор — 50 мг; кальций — 203 мг; магний — 26 мг; фосфор — 120 мг; железо — 2,5 мг; цинк — 2 мг; медь — 375 мкг; марганец — 0,5 мг; йод — 37,5 мкг; фтор — 0,25 мг; хром — 12,5 мкг; молибден — 18,8 мкг; селен — 13,5 мкг

пищевая ценность (среднее содержание на 100 мл): белки — 10 г (27 кДж% (27% ЭЦ); углеводы (сахара — 6,1 г, лактоза — ≤0,5 г) — 12,4 г (31 кДж% (31% ЭЦ); жиры (насыщенные жирные кислоты — 3,3 г, мононенасыщенные жирные кислоты — 1,5 г, ПНЖК — 1,9 г, эйкозапентаеновая + докозагексаеновая кислота — 0,6 г, среднецепочечные триглицериды — 2,3 г) — 6,7 г (40 кДж% (40% ЭЦ); волокна — 1,2 г (2 кДж% (2% ЭЦ)

показатели: энергетическая ценность (ЭЦ) — 630 кДж (150 ккал); осмолярность — 340 мосмоль/л

Не содержит лактозу, глютен

Суппортан напиток

Питательная смесь для перорального применения со вкусом тропических фруктов . . . . . 200 мл

Состав продукта: вода, молочный белок, мальтодекстрин, сахароза, соевые полисахариды, инулин, растительные масла, среднецепочечные триглицериды, рыбий жир, калия цитрат, калия хлорид, калия йодид, натрия хлорид, натрия фторид, натрия молибдат, натрия селенит, кальция фосфат, магния хлорид, железа пирофосфат, цинка сульфат, марганца хлорид, меди сульфат, хрома хлорид, холина хлорид, β-каротин, витамин Е, витамин D_3, витамин С, витамин B_1, витамин B_2, витамин B_6, витамин B_{12}, ниацин, фолиевая кислота, пантотеновая кислота, витамин K_1, биотин, витамин А (с рыбьим желатином), эмульгаторы, ароматизаторы, регуляторы кислотности

среднее содержание на 100 мл: белки — 10 г; углеводы — 11,6 г; жиры — 6,7 г; пищевые волокна — 1,5 г

показатели: энергетическая плотность — 1,5 ккал/мл; осмолярность — 385 мосмоль/л; соотношение ω-6/ω-3 — 1,5:1

Питательная смесь для перорального применения со вкусом каппуччино. . . . . 200 мл

Состав продукта: вода, молочный белок, мальтодекстрин, сахароза, соевые полисахариды, инулин, растительные масла, среднецепочечные триглицериды, рыбий жир, калия цитрат, калия хлорид, калия йодид, натрия хлорид, натрия фторид, натрия молибдат, натрия селенит, кальция фосфат, магния хлорид, железа пирофосфат, цинка сульфат, марганца

хлорид, меди сульфат, хрома хлорид, холина хлорид, β-каротин, витамин Е, витамин D_3, витамин С, витамин B_1, витамин B_2, витамин B_6, витамин B_{12}, ниацин, фолиевая кислота, пантотеновая кислота, витамин K_1, биотин, витамин А (с рыбьим желатином), эмульгаторы, ароматизаторы, регуляторы кислотности

среднее содержание на 100 мл: белки — 10 г; углеводы — 11,6 г; жиры — 6,7 г; пищевые волокна — 1,5 г

показатели: энергетическая плотность — 1,5 ккал/мл; осмолярность — 435 мосмоль/л; соотношение ω-6/ω-3 — 1,5:1

ХАРАКТЕРИСТИКА. Суппортан

Специализированный продукт для энтерального зондового питания.

Суппортан напиток

Готовая к применению гиперкалорическая питательная смесь для перорального применения.

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ.

Суппортан

- содержит ω-3-жирные кислоты (эйкозапентаеновая, докозагексаеновая) рыбьего жира;
- гиперкалорический продукт;
- высокое содержание белков и жиров (в т.ч. среднецепочечные триглицериды);
- сниженное содержание углеводов;
- высокие дозы антиоксидантных витаминов А, С, Е;
- содержит пищевые волокна;
- не содержит глютен, лактозу.

Суппортан напиток

- смесь готова к употреблению;
- гиперкалорический продукт;
- высокое содержание белков и жиров (в т.ч. среднецепочечные триглицериды);
- высокое содержание ω-3-жирных кислот;
- сниженное содержание углеводов.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. Суппортан

Для энтерального питания:

- у пациентов с онкологическими заболеваниями;
- у больных с острыми и хроническими катаболическими состояниями;
- у больных с кахексией опухолевой природы;
- у пациентов с повышенным риском развития недостаточности питания и при повышенных потребностях в белке и энергии.

Суппортан напиток

Для диетотерапии:

- у пациентов с онкологическими заболеваниями;
- у больных с хроническими катаболическими состояниями;
- при осложнениях химио- и лучевой терапии (мукозиты/стоматиты);
- при муковисцидозе;
- у пациентов с повышенным риском развития недостаточности питания и при повышенных потребностях в белке и энергии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Суппортан

Для питания через зонд. Суточная доза — 500 мл (1 упаковка «Изибэг®») в сочетании с любой стандартной питательной смесью. Для полного энтерального питания — ≥1000 мл/сут. В начале зондового питания объем следует увеличивать медленно.

Перед употреблением необходимо встряхнуть.

Суппортан напиток

Внутрь. Пить медленно, маленькими глотками. Суточная дозировка составляет 2–3 флакона в сочетании с обычным питанием.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.

Суппортан

Применять только под наблюдением специалиста. При использовании в качестве полного энтерального питания, в особенности при длительном применении, необходимо учитывать то, что в препарате увеличено содер-

жание белка и рыбьего жира и снижено содержание натрия. Рекомендуется контроль содержания натрия в плазме крови. При необходимости следует дополнительно назначить натрийсодержащие препараты. Следует контролировать скорость введения смеси. Не предназначен для использования у детей в возрасте ≤1 года. Необходим контроль водного баланса.

Не использовать, если пакет имеет повреждения, раздут или содержимое загустело. Не применять парентерально.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Суппортан:* в специальных пакетах «Изибэг®» по 500 мл.

Суппортан напиток: в специальных флаконах по 200 мл.

СУПРАДИН® (SUPRADYN®)

Поливитамины + Минералы *227*

Bayer Consumer Care AG (Германия)

СОСТАВ

Таблетки шипучие . . . . . 1 табл.

активные вещества:

витамин А (ретинол) . . . 3333 МЕ
(в форме витамина А пальмитата)

витамин B_1 (тиамина гидрохлорид) . . . . . 20 мг
(в форме тиамина монофосфорной кислоты эфира хлорида 24,7 мг)

витамин B_2 (рибофлавин) . . . . . 5 мг
(в форме рибофлавина натрия фосфата дигидрата 6,82 мг)

витамин B_6 (пиридоксина гидрохлорид) . . . . . 10 мг

витамина B_{12} (цианокобаламин) . . . . . 5 мкг

витамин С (аскорбиновая кислота) . . . . . 150 мг

витамин D_3 (колекальциферол) . . . . . 500 МЕ

витамин Е (альфа-токоферола ацетат) . . . . . 10 мг

биотин . . . . . 0,25 мг

кальция пантотенат . . . . . 11,6 мг

табл. шип., туба 10, пач. картон. 1
Супрадин®

фолиевая кислота . . . . . 1 мг

никотинамид . . . . . 50 мг

минералы и микроэлементы:

кальций (в форме кальция глицерофосфата и в форме кальция пантотената) . . . . . 51,3 мг

магний (в форме магния глицерофосфата) . . . . . 5 мг

железо (в форме железа карбоната сахарата) . . . . . 1,25 мг

марганец (в форме марганца сульфата (моногидрата) . . . . . 0,5 мг

фосфор (в форме кальция глицерофосфата в форме магния глицерофосфата в форме тиамина монофосфорной кислоты эфира хлорида) . . . . . 47 мг

медь (в форме меди сульфата (безводного) . . . . 0,1 мг

цинк (в форме цинка сульфата (моногидрата) . . . . . 0,5 мг

молибден (в форме натрия молибдата (дигидрата) . . . . . 0,1 мг

С

вспомогательные вещества: ароматизатор лимонный *permaseal* 60.827-01 — 60 мг; ароматизатор лимонный *permastable* 3206 — 100 мг; маннитол — 17,25 мг; сахароза — 1086,384 мг; натрия сахарин — 18 мг; натрия гидрокарбонат — 1100 мг; тартаровая кислота — 1600 мг

Таблетки, покрытые оболочкой . . . . . 1 табл.

активные вещества:

витамин А (ретинола пальмитат) . . . . . 3333 МЕ
витамин B_1 (тиамина мононитрат) . . . . . 20 мг
витамин B_2 (рибофлавин) . . . . . 5 мг
витамин B_6 (пиридоксина гидрохлорид) . . . . . 10 мг
витамин B_{12} (цианокобаламин) . . . . . 5 мкг
витамин С (аскорбиновая кислота) . . . . . 150 мг
витамин D_3 (колекальциферол) . . . . . 500 МЕ
витамин Е (токоферола ацетат) . . . . . 10 мг
биотин . . . . . 250 мкг
кальция пантотенат . . . . . 11,6 мг
фолиевая кислота . . . . . 1 мг
никотинамид . . . . . 50 мг

минералы и микроэлементы:

кальций (в форме кальция фосфата и форме кальция пантотената) . . . . 51,3 мг
магний (в форме магния окиси и магния стеарата) . . . . . 21,2 мг
железо (в форме железа сульфата) . . . . . 10 мг
марганец (в форме марганца сульфата (моногидрата) . . . . . 0,5 мг
фосфор (в форме кальция фосфата) . . . . . 23,8 мг
медь (в форме меди сульфата (безводного) . . . . . 1 мг
цинк (в форме цинка сульфата (моногидрата) . . . . . 0,5 мг

табл. п.о., бл. 10, пач. картон. 1, 3, 10
Супрадин®

молибден (в форме натрия молибдата (дигидрата) . . . . . 0,1 мг

вспомогательные вещества: МКЦ; повидон К90; лактозы моногидрат; кросповидон; маннитол; магния стеарат; сахароза

оболочка сахарная: сахароза; крахмал рисовый; тальк; титана диоксид (Е171); сухой спрей акации; кантаксантин (Е161); тяжелый парафин; легкий жидкий парафин

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки шипучие:* цилиндрические, плоские, от бледно-желтого до светло-желтого цвета, с вкраплениями более темного и более светлого цвета, растворяется в воде с выделением пузырьков, образуя зеленовато-желтый, непрозрачный, с небольшим осадком раствор с запахом лимона.

Таблетки, покрытые оболочкой: овальные, двояковыпуклые, покрытые оболочкой оранжево-красного цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит витаминов и макро- и микроэлементов.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Определяется комплексом входящих в состав препарата витаминов и минералов.

Витамин А необходим для нормального роста, участвует в формировании и поддержании структуры и функции костей, зубов, кожи; участвует в синтезе зрительного пигмента.

Витамин B_1 нормализует деятельность сердца и способствует нормальному функционированию нервной системы.

Витамин B_2 способствует процессам регенерации тканей, в т.ч. клеток кожи.

Витамин B_6 способствует поддержанию структуры и функции костей, зубов, десен, оказывает влияние на эритропоэз, способствует нормальному функционированию нервной системы.

Витамин B_{12} участвует в эритропоэзе, способствует нормальному функционированию нервной системы.

Витамин С участвует в формировании и поддержании структуры и функции костей, зубов и десен; укрепляет стенки капилляров.

Витамин D_3 регулирует обмен фосфора и кальция в организме, содействуя всасыванию этих веществ в кишечнике, своевременному отложению их в костях.

Витамин Е обеспечивает нормальное функционирование эритроцитов, предохраняет от повреждений клеточные мембраны.

Биотин принимает участие в обменных процессах, способствует усвоению белка.

Пантотеновая кислота участвует в процессах метаболизма жиров, белков и углеводов.

Фолиевая кислота участвует в эритропоэзе.

Никотинамид принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, обеспечивает перенос водорода и фосфата.

Кальций участвует в формировании костей и зубов, способствует нормальной свертываемости крови.

Магний участвует в формировании мышечной и костной тканей, а также принимает участие в синтезе белка.

Железо участвует в эритропоэзе; является важной составной частью гемоглобина, который обеспечивает транспорт кислорода в ткани.

Фосфор, наряду с кальцием, участвует в формировании костей и зубов, а также в процессах энергетического обмена.

Марганец содействует правильной минерализации костей.

Медь необходима для нормальной функции эритроцитов и обмена железа.

Цинк входит в состав около 70 ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме гормонов (в основном ГКС), а также делении и взаимодействии иммунокомпетентных клеток.

Молибден входит в состав ферментов и коферментов, участвующих во многих окислительно-восстановительных реакциях в организме.

Супрадин® содержит 12 витаминов в сочетании с минералами и редкими элементами, являющихся важными факторами метаболических процессов.

Витамины необходимы для метаболизма углеводов, образования запасов энергии, метаболизма липидов, нуклеиновых кислот и белков, а также для синтеза коллагена, нейромедиаторов.

Витамины принимают участие в регуляции и координации метаболических процессов, необходимы для роста костей, заживления ран, для поддержания нормального состояния сосудов, микросомального метаболизма лекарств и детоксикации, поддержания иммунного статуса, для развития и дифференциации тканей.

Недостаток витаминов наблюдается в следующих случаях:

- при увеличенной потребности (период роста, беременность, период грудного вскармливания, пожилой возраст, период выздоровления, лечение антибиотиками, проведение курса химиотерапии);

- при сниженном поступлении (гипокалорийные и другие несбалансированные диеты, пожилой возраст, желудочно-кишечные заболевания).

При указанных состояниях редко наблюдается недостаток только одного из витаминов. Кроме того, нарушается поступление наиболее распространенных минералов и редких элементов.

Препарат Супрадин® создан как мультивитаминный комплекс, способствующий предупреждению авитаминозов, позволяющий проводить их лечение, а также предупреждать заболевания и поддерживать умственное и физическое состояние пациента.

ПОКАЗАНИЯ. При профилактике и лечении гипо- и авитаминозов и недостатке минеральных веществ, в т.ч.:

- неполноценное и несбалансированное питание, в т.ч. диетическое;
- повышенные физические и умственные нагрузки;
- период выздоровления после продолжительных и/или тяжело протекавших заболеваний, в т.ч. инфекционных;
- комплексная терапия хронического алкоголизма;
- комплексное лечение при назначении антибиотикотерапии, химиотерапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Общее для всех лекарственных форм*

- гиперчувствительность, в т.ч. при аллергии на один или несколько компонентов препарата;
- гипервитаминоз A или D;
- гиперкальциемия;
- почечная недостаточность;
- период лечения ретиноидами.

Дополнительно для таблеток, покрытых оболочкой

- повышенная чувствительность к лактозе.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Можно принимать во время беременности и в период грудного вскармливания при условии соблюдения рекомендуемой ежедневной дозы. Нет данных, указывающих на риск для плода в случае приема препарата в рекомендованных дозах во время беременности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды. Таблетки шипучие предварительно растворяют в стакане воды. Таблетки, покрытые оболочкой, проглатывают целиком, запивая 1/2 стакана воды.

Взрослым и подросткам старше 12 лет: 1 шипучая табл. или 1 табл., п.о. в день или — по указанию врача. Без рекомендации врача препарат не следует принимать в дозах, превышающих вышеуказанные, а также детям до 12 лет.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции на компоненты препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не принимать одновременно другие поливитаминные препараты.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Возможно окрашивание мочи в желтый цвет, что совершенно безвредно и объясняется наличием в препарате рибофлавина.

Таблетка шипучая содержит около 300 мг натрия (эквивалентно 700 мг поваренной соли). Пациентам, соблюдающим диету с минимальным потреблением соли, рекомендуется принимать драже.

Таблетка шипучая содержит около 1000 мг кристаллического сахара (сахарозы); таблетка, покрытая оболочкой — 300 мг. При приеме рекомендованной суточной дозы это количество пренебрежимо мало даже при необходимости соблюдения противодиабетической диеты (1 г кристаллического сахара соответствует 0,1 ХЕ).

В случае повышенной чувствительности к лактозе следует принимать Супрадин® в форме шипучих таблеток.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки шипучие.* Алюминиевый или полипропиленовый цилиндр с пластиковой крышкой и дессикантом, содержащий 10 шипучих таблеток, завернутых в фольгу алюминий/бумага. 1 или 2 цилиндра упакованы в картонную коробку.

Таблетки, покрытые оболочкой. По 10 табл. в блистере из ПВХ/алюминий. 1, 3 или 10 блистеров упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ТАКСОТЕР® (TAXOTERE®)

Доцетаксел*. 145

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

конц. для приготовл. р-ра д/инф. 20 мг/мл, фл. 1 мл, 4 мл, 8 мл, уп. контурн. яч. 1, пач. картон.
конц. для приготовл. р-ра д/инф. 20 мг/0,5 мл, 80 мг/2 мл, фл. [с р-лем], уп. контурн.яч. (ПВХ) 1, пач. картон. 1
Таксотер®

СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/0,5 мл . . . . . 1 фл.

активное вещество:
доцетаксел (в виде доцетаксела тригидрата) . . . . 20 мг
80 мг

вспомогательные вещества: полисорбат 80 — 0,5/2 мл

прилагаемый растворитель: этанол — 191,1/764,4 мг; вода для инъекций — до 1,5/6 мл

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/1 мл. . . . . 1 фл.

активное вещество:
доцетаксела тригидрат (эквивалентно безводному доцетакселу) . . . . . 20 мг
80 мг
160 мг

вспомогательные вещества: полисорбат 80 — 0,54/2,16/4,32 г; этанол безводный — 0,395/1,58/3,16 г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/0,5 мл:* прозрачный, маслянистый раствор от желтого до коричневато-желтого цвета; растворитель — прозрачный бесцветный раствор.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/1 мл: прозрачный раствор от желтого до коричневато-желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоопухолевое (цитостатическое).*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Доцетаксел — противоопухолевый препарат растительного происхождения (из группы таксоидов). Накапливает тубулин в микротрубочках, препятствует их распаду, что нарушает процесс деления опухолевых клеток. Доцетаксел долгое время сохраняется в клетках, где концентрация его достигает высоких значений. Кроме того, доцетаксел проявляет активность в отношении некоторых, хотя и не всех, клеток, продуцирующих в

избыточном количестве Р-гликопротеин (P-gP), кодируемый геном множественной резистентности к химиотерапевтическим препаратам. *In vivo* доцетаксел имеет широкий спектр активности в отношении опухолей мышей и перевиваемых опухолевых клеток человека. Эффективность доцетаксела была доказана при раке молочной железы, немелкоклеточном раке легкого, раке яичников, гормонорезистентном раке предстательной железы, раке желудка, раке головы и шеи.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Фармакокинетика доцетаксела является дозозависимой и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с $T_{1/2}$ для α-, β- и γ-фаз — 4, 36 мин и 11,1 ч соответственно.

После одночасовой инфузий доцетаксела в дозе 100 мг/м^2 средние значения C_{max} доцетаксела в плазме составляли 3,7 мкг/мл с соответствующей AUC 4,6 мкг·ч/мл.

Средние значения для общего клиренса и V_{ss} составляли 21 л/ч/м^2 и 113 л соответственно. Значения общего клиренса доцетаксела у разных пациентов различались приблизительно на 50%. Доцетаксел более чем на 95% связывается с белками плазмы крови. Доцетаксел после окисления тертбутиловой эфирной группы с помощью системы изоферментов Р450 в течение 7 дней выводится через почки с мочой (6% введенной дозы) и через ЖКТ с калом (75% введенной дозы). Около 80% от введенной дозы доцетаксела в течение 48 ч выводится с калом в виде метаболитов (основного неактивного метаболита и трех менее значимых неактивных метаболитов) и в очень незначительном количестве — в неизмененном виде.

Фармакокинетика доцетаксела не зависит от возраста и пола пациента. При слабо выраженных нарушениях функции печени (активность АЛТ и АСТ — не более 1,5 их ВГН в сочетании с активностью ЩФ — не более 2,5 ВГН) общий клиренс доцетаксела снижается в среднем на 27%. При слабой или умеренной задержке жидкости клиренс доцетаксела не меняется; сведений о его клиренсе при выраженной задержке жидкости нет.

При комбинированном применении доцетаксел не влияет на клиренс доксорубицина и плазменную концентрацию доксорубицинола (метаболита доксорубицина). Фармакокинетические показатели доцетаксела, доксорубицина и циклофосфамида не изменялись при их одновременном применении.

Капецитабин не влияет на фармакокинетику доцетаксела (C_{max}, AUC), а доцетаксел в свою очередь не влияет на фармакокинетику капецитабина и наиболее важного метаболита капецитабина (5'-DFUR).

Клиренс доцетаксела при комбинированной терапии с цисплатином не меняется по сравнению с его клиренсом при монотерапии. Фармакокинетический профиль цисплатина, вводимого вскоре после инфузий доцетаксела не отличался от такового при введении одного цисплатина.

Преднизон не влияет на фармакокинетику доцетаксела, вводимой после стандартной премедикации дексаметазоном.

Комбинированная терапия доцетакселом, цисплатином и фторурацилом не изменяет и фармакокинетических показателей.

Фармакокинетика у детей

У детей фармакокинетические показатели при монотерапии доцетакселом и терапии доцетакселом в комбинации с цисплатином и фторурацилом аналогичны таковым у взрослых.

ПОКАЗАНИЯ. *Рак молочной железы (РМЖ)*

- операбельный РМЖ (препарат Таксотер® в комбинации с доксору-

бицином и циклофосфамидом, адъювантная химиотерапия):
- операбельный РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов;
- операбельный РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов у пациенток, которым показано проведение химиотерапии согласно установленным международным критериям отбора для первичной химиотерапии ранних стадий РМЖ (при наличии одного или более факторов высокого риска развития рецидива — размер опухоли более 2 см, отрицательный статус эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, высокая гистологическая/нуклеарная степень злокачественности опухоли (степень 2–3), возраст менее 35 лет);

• операбельный РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (доксорубицин и циклофосфамид с последующим применением препарата Таксотер® в комбинации с трастузумабом — схема AC TH);
• метастатический и/или местнораспространенный РМЖ:
- местнораспространенный или метастатический РМЖ (препарат Таксотер® в комбинации с доксорубицином, терапия 1-й линии);
- метастатический РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (препарат Таксотер® в комбинации с трастузумабом, терапия 1-й линии);
- местнораспространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины или алкилирующие средства (препарат Таксотер® в монотерапии);
- местнораспространенный или метастатический РМЖ при неэффективности предшествующей химиотерапии, включавшей антрациклины (препарат Таксотер® в комбинации с капецитабином).

Немелкоклеточный рак легкого
• местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого при неэффективности предшествующей химиотерапии (препарат Таксотер® в монотерапии);
• нерезектабельный местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином, препарат Таксотер® в комбинации с карбоплатином представляет альтернативный вариант лечения для основанной на цисплатине терапии, терапия 1-й линии).

Рак яичников
• метастатический рак яичников при неэффективности предшествующей терапии 1-й линии (препарат Таксотер® в монотерапии, терапия 2-й линии).

Рак предстательной железы
• метастатический гормонорезистентный (андрогеннезависимый) рак предстательной железы (препарат Таксотер® в комбинации с преднизоном или преднизолоном).

Рак желудка
• метастатический рак желудка, включая рак зоны пищеводно-желудочного перехода (препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, терапия 1-й линии).

Рак головы и шеи
• местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, индукционная терапия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

• выраженные реакции повышенной чувствительности к доцетакселу или полисорбату 80;
• сходное количество нейтрофилов в периферической крови <1500/мкл;
• выраженные нарушения функции печени;
• беременность;
• период кормления грудью;
• детский возраст до 18 лет.

При применении препарата Таксотер® в комбинации с другими препаратами следует также учитывать противопоказания к их применению.

С осторожностью: при одновременном применении препаратов, индуцирующих или ингибирующих изоферменты цитохрома Р450 3А, или метаболизирующихся с помощью изоферментов цитохрома Р450 3А, таких как циклоспорин, терфенадин, противогрибковые средства из группы имидазолов (кетоконазол, итраконазол), эритромицин и тролеандомицин, ингибиторы протеазы (ритонавир) (см. «Взаимодействие»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Лечение препаратом Таксотер® следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии в условиях специализированного стационара.

Для предупреждения реакций повышенной чувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости, всем пациентам, получающим препарат Таксотер® (кроме пациентов с раком предстательной железы, рекомендации по премедикации у которых см. ниже), в случае отсутствия противопоказаний, до его введения проводится премедикация ГКС, например дексаметазоном, внутрь в дозе 16 мг/сут (по 8 мг 2 раза в сутки) в течение 3 дней, начиная за 1 день до введения препарата Таксотер®. У пациентов с 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 препарата Таксотер®.

Для снижении риска развития гематологических осложнений рекомендуется профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Препарат Таксотер® вводится в/в капельно в течение 1 ч 1 раз в 3 нед.

РМЖ

Адъювантная терапия. При адъювантной терапии операбельного РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов и операбельного РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов, рекомендуемая доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 через 1 ч после введения доксорубицина (50 мг/м^2) и циклофосфамида (500 мг/м^2) каждые 3 нед (схема ТАС). Всего 6 циклов (см. также далее *Коррекция доз при химиотерапии*).

При адъювантной терапии пациентов с операбельным раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 рекомендуются указанные ниже дозы препарата Таксотер®.

Химиотерапия по схеме АС ТН

- АС (циклы 1–4-й): доксорубицин (А) 60 мг/м^2 с последующий введением циклофосфамида (С) 600 мг/м^2 каждые 3 нед, 4 цикла.
- ТН (циклы 5–8-й): доцетаксел (Т) 100 мг/м^2 1 раз в 3 нед, 4 цикла и трастузумаб (Н), вводимый еженедельно в соответствии со следующей схемой:

а) цикл 5-й (начинается через 3 нед после последнего цикла АС): день 1-й — трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная доза); день 2-й — доцетаксел 100 мг/м^2; дни 8-й и 15-й — трастузумаб 2 мг/кг;

б) циклы 6–8-й: день 1-й — доцетаксел 100 мг/м^2 и трастузумаб 2 мг/кг; день 8 и 15-й — трастузумаб 2 мг/кг. Через 3 нед после дня 1-го цикла 8-го — трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 нед. Трастузумаб вводится в общей сложности в течение 1 года.

Местнораспространенный или метастатический РМЖ

При местнораспространенном или метастатическом РМЖ в качестве терапии 1-й линии доцетаксел 75 мг/м^2 вводится в комбинации с доксорубицином 50 мг/м^2; в качестве терапии 2-й линии рекомендованная доза доцетаксела в монотерапии составляет 100 мг/м^2. Для комбинации препаратов Таксотер® плюс трасту-

зумаб рекомендуемая доза препарата Таксотер® составляет 100 мг/м^2 каждые 3 нед с еженедельным введением трастузумаба. Первоначальная в/в инфузия доцетаксела проводится на следующий день после введения первой дозы трастузумаба. Последующие дозы доцетаксела вводятся непосредственно после окончания в/в инфузии трастузумаба (при хорошей переносимости предшествующей дозы трастузумаба). Для получения информации о дозах и способе введения трастузумаба см. инструкцию по медицинскому применению трастузумаба.

При комбинации с капецитабином рекомендованная доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 каждые 3 нед, а капецитабина — 1250 мг/м^2 внутрь 2 раза в сутки (в течение 30 мин после еды) в течение 2 нед с последующим недельным периодом отдыха. Для расчета дозы капецитабина в соответствии с площадью поверхности тела — см. инструкцию по применению капецитабина.

Немелкоклеточный рак легкого

У пациентов, не получавших ранее химиотерапию, рекомендуется следующая схема лечения: доцетаксел 75 мг/м^2, сразу после него — введение цисплатина 75 мг/м^2 в течение 30–60 мин или карбоплатина (AUC 6 мг/мл/мин) в течение 30–60 мин. Для лечения после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины, рекомендуется монотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м^2.

Метастатический рак яичников

Для терапии 2-й линии рака яичников рекомендуется доза доцетаксела 100 мг/м^2 каждые 3 нед в монотерапии.

Рак предстательной железы

Для лечения пациентов с раком предстательной железы рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 1 раз в 3 нед. Преднизон или преднизолон принимают длительно по 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

Рак желудка

Для лечения рака желудка рекомендуемая доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой в/в инфузии с последующей в/в инфузией цисплатина 75 мг/м^2 в течение 1–3 ч (оба препарата — только в первый день каждого цикла химиотерапии). По завершении введения цисплатина проводят 24-часовую в/в инфузию фторурацила 750 мг/м^2/сут в течение 5 сут. Лечение повторяется каждые 3 нед. Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами и соответствующую гидратацию для введения цисплатина. Для уменьшения риска гематологической токсичности (см. далее *Коррекция доз при химиотерапии*) с профилактической целью показано введение Г-КСФ.

Рак головы и шеи

Пациенты должны получать премедикацию противорвотными препаратами, им должна проводиться соответствующая гидратация (до и после введения цисплатина). Следует проводить профилактику развитии нейтропенических инфекций. Все пациенты, у которых применялись схемы лечения, содержащие препарат Таксотер®, профилактически получали антибиотики.

Индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией. Для индукционной терапии при местнораспространенном неоперабельном плоскоклеточном раке головы и шеи рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой в/в инфузии с последующим введением цисплатина в дозе 75 мг/м^2 в течение 1 ч (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии). После этого проводится непрерывная в/в инфузия фторурацила в дозе 750 мг/м^2/сут в течение 5 сут. Эта схема повторяется каждые 3 нед в течение 4 циклов.

После химиотерапии пациентам должна быть проведена лучевая терапия.

Индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией. Для индукционной терапии местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (технически нерезектабельного, с низкой вероятностью хирургического излечения или при решении сохранения органа) рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2 в виде одночасовой в/в инфузии с последующей 0,5–3-часовой в/в инфузией цисплатина 100 мг/м^2 (оба препарата вводятся только в первый день каждого цикла химиотерапии) и с последующей непрерывной в/в инфузией фторурацила в дозе 1000 мг/м^2/сут с 1-го по 4-й дни. Эта схема лечения повторяется каждые 3 нед, всего — 3 цикла. После химиотерапии пациентам должна быть проведена химиолучевая терапия. Для получения сведений о коррекции доз цисплатина и фторурацила см. инструкции по применению этих препаратов.

Коррекция доз при химиотерапии

Общие рекомендации

Препарат Таксотер® должен вводиться при количестве нейтрофилов в периферической крови ≥1500/мкл. В случае развития фебрильной нейтропении, снижения числа нейтрофилов <500/мкл длительностью более 1 нед, выраженных или кумулятивных (усиливающихся при повторных введениях) кожных реакций, или выраженной периферической нейропатии на фоне терапии доцетакселом, его доза при следующих введениях должна быть снижена со 100 до 75 мг/м^2 и/или с 75 до 60 мг/м^2. Если подобные реакции сохраняются и при дозе доцетаксела 60 мг/м^2, лечение им следует прекратить.

Комбинированная терапия, включающая препарат Таксотер®, для лечения РМЖ

Адъювантная терапия рака молочной железы. Пациенткам с РМЖ, получающим адъювантную терапию препаратом Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС), с целью первичной профилактики рекомендуется введение Г-КСФ. Пациенткам, которые перенесли фебрильную нейтропению или нейтропеническую инфекцию, во всех последующих циклах необходимо уменьшить дозу препарата Таксотер® до 60 мг/м^2. У пациенток, у которых развился стоматит 3-й или 4-й степени тяжести, необходимо снижение дозы доцетаксела до 60 мг/м^2.

Препарат Таксотер® в химиотерапевтической схеме АС ТН. При операбельном РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после эпизода фебрильной нейтропении или инфекции на фоне адъювантной терапии по схеме АС ТН необходимо с профилактической целью применять Г-КСФ на всех последующих циклах, а доза препарата Таксотер® в схеме АС ТН должна быть снижена со 100 до 75 мг/м^2.

Так как в клинической практике наблюдалось развитие нейтропении на первом же цикле химиотерапии, следует учитывать нейтропенический риск и общепринятые в настоящее время рекомендации и при необходимости применять Г-КСФ.

В случае развития стоматита 3-й или 4-й степени тяжести дозу препарата Таксотер® в схеме АС ТН следует снижать со 100 до 75 мг/м^2.

Для коррекции дозы трастузумаба см. информацию в инструкции по применению трастузумаба.

Препарат Таксотер® в комбинации с капецитабином. Для коррекции дозы капецитабина при его комбинации с препаратом Таксотер® см. инструкцию по медицинскому применению капецитабина. При применении препарата Таксотер® в комбинации с ка-

пецитабином при первом появлении токсичности 2-й степени тяжести, которая сохраняется к началу следующего цикла, следующий цикл лечения может быть отложен до снижения токсичности до 0–1 степени тяжести, при этом во время следующего цикла лечения вводится 100% первоначальной дозы.

У пациентов с повторным развитием токсичности 2-й степени тяжести или первым развитием токсичности 3-й степени тяжести в любое время цикла, лечение откладывается до снижения токсичности до 0–1 степени тяжести, затем лечение препаратом Таксотер® возобновляется в дозе 55 мг/м^2.

При любом последующем появлении токсичности или появлении любой токсичности 4-й степени тяжести введение препарата Таксотер® должно быть прекращено.

Комбинированная терапия, включающая препарат Таксотер®, при немелкоклеточном раке легкого

Препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином или карбоплатином. У пациентов, которые первоначально получали доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в комбинации с цисплатином или карбоплатином и у которых количество тромбоцитов в предыдущем цикле снижалось до 25000/мкл, или у пациентов, у которых развилась фебрильная нейтропения, или у пациентов с тяжелой негематологической токсичностью, доза доцетаксела в последующих циклах должна быть снижена до 65 мг/м^2.

Для коррекции дозы цисплатина см. инструкцию по применению цисплатина.

Препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом при раке желудка или раке головы и шеи

Пациенты, получающие препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, в соответствии с существующими общепринятыми рекомендациями должны получать противорвотные препараты и достаточную гидратацию. Для уменьшения риска осложненной нейтропении следует применять Г-КСФ.

Если несмотря на применение Г-КСФ возникают эпизоды фебрильной нейтропении, длительной нейтропении или нейтропенической инфекции, дозу препарата Таксотер® следует уменьшить с 75 до 60 мг/м^2. При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении рекомендовано уменьшить дозу препарата Таксотер® с 60 до 45 мг/м^2. При развитии тромбоцитопении 4-й степени тяжести дозу препарата Таксотер® рекомендуется уменьшить с 75 до 60 мг/м^2. Последующие циклы с применением доцетаксела возможны при количестве нейтрофилов >1500/мкл и тромбоцитов >100000/мкл. При упорном сохранении данных токсических проявлений лечение следует прекратить.

Рекомендованная коррекция доз при развитии и токсичности у пациентов, получающих препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом (ФУ)

Токсичность	Коррекции режима дозирования
Диарея 3-й степени тяжести	Первый эпизод – уменьшить дозу ФУ на 20%
	Повторный эпизод – уменьшить дозу препарата Таксотер® на 20%
Диарея 4-й степени тяжести	Первый эпизод – уменьшить дозу препарата Таксотер® и ФУ на 20%
	Повторный эпизод – прекратить лечение
Стоматит/мукозит 3-й степени тяжести	Первый эпизод – уменьшить дозу ФУ на 20%
	Повторный эпизод – прекратить прием ФУ во всех последующих циклах
	Третий эпизод – уменьшить дозу препарата Таксотер® на 20%
Стоматит/мукозит 3-й степени тяжести	Первый эпизод – прекратить прием ФУ во всех последующих циклах
	Повторный эпизод – уменьшить дозу препарата Таксотер® на 20%

Для получения рекомендаций по коррекции доз цисплатина и фторурацила см. инструкции по их применению.

У пациентов с немелкоклеточным раком головы и шеи, у которых развилась осложненная нейтропения (включая пролонгированную нейтропению, фебрильную нейтропению или инфекцию), во всех последующих циклах с профилактической целью рекомендуется применение Г-КСФ (например с 1-го по 15-й дни цикла).

Особые группы пациентов

Дети. Безопасность и эффективность препарата Таксотер® у детей не изучена. Имеется ограниченный опыт применения препарата Таксотер® у детей. Пока не установлена эффективность и безопасность применения препарата Таксотер® при раке носоглотки у детей и подростков от 1 мес до 18 лет. Препарат Таксотер® не применялся у детей по показаниям: РМЖ, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак желудка и рак головы и шеи (за исключением малодифференцированного рака носоглотки (тип I и II).

Пациенты пожилого возраста. Исходя из данных популяционного фармакоэкономического анализа, отсутствуют специальные указания по применению препарата Таксотер® у лиц пожилого возраста. У пациентов 60 лет и старше при комбинации препарата Таксотер® с капецитабином рекомендуется снижение дозы капецитабина на 25% (см. инструкцию по применению капецитабина).

Пациенты с печеночной недостаточностью. Исходя из фармакокинетических данных, полученных для препарата Таксотер® в монотерапии в дозе 100 мг/м^2, у пациентов с активностью АЛТ и/или АСТ >1,5 ВГН или активностью ЩФ >2,5 ВГН, рекомендованная доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2. У пациентов с повышением концентрации билирубина в крови (>1 ВГН) и/или с повышением активности АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением активности ЩФ (>6 ВГН) не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел. Комбинация препарата Таксотер® с цисплатином и фторурацилом при лечении пациентов с раком желудка не применялась у пациентов с повышением активности АЛТ и/или АСТ (>1,5 ВГН) в сочетании с повышением активности ЩФ (>2,5 ВГН) и повышением концентрации билирубина в крови (>1 ВГН). У таких пациентов не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел.

В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения препарата Таксотер® в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушениями функции печени.

Пациенты с нарушениями функции почек. Отсутствуют данные по применению доцетаксела у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

Приготовление инфузионного раствора

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/0,5 мл: реальное содержание во флаконе — 24,4 мг/0,61 мл, что позволяет компенсировать потери жидкости при приготовлении предварительно смешанного раствора, обусловленные вспениванием, адгезией к стенкам флакона и наличием мертвого пространства. Таким образом, избыток препарата во флаконе гарантирует, что после разведения его содержимого прилагаемым растворителем минимальный объем набранного предварительно смешанного раствора составит 2 мл, содержащих 10 мг/мл доцетаксела, что соответствует 20 мг (доза, указанная на этикетке флакона).

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 80 мг/2мл: реальное содержание во флаконе — 94,4 мг/2,36 мл, что позволяет компенсировать потери жидкости при приготовлении предварительно смешанного раствора, обусловленные вспениванием, адгезией к стенкам флакона и наличием мертвого пространства. Таким образом, избыток препарата во флаконе гарантирует, что после разведения его содержимого прилагаемым растворителем минимальный объем набранного предварительно смешанного раствора составит 8 мл, содержащих 10 мг/мл доцетаксела, что соответствует 80 мг (доза, указанная на этикетке флакона).

При проведении одной в/в инфузии нельзя использовать препарат Таксотер®, концентрат для приготовления инфузионного раствора (20 мг/0,5 мл и 80 мг/2 мл), в формах выпуска в двух флаконах (концентрат и растворитель) вместе с формами выпуска препарата Таксотер® в одном флаконе (20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл или 160 мг/8 мл).

а) *Приготовление предварительно смешанного раствора препарата Таксотер® (концентрация доцетаксела 10 мг/мл).* Концентрат для приготовления раствора для инфузий препарата Таксотер® необходимо предварительно развести в прилагаемом растворителе.

Если флаконы с препаратом и растворителем хранились в холодильнике, то перед разведением их необходимо в течение 5 мин выдержать при комнатной температуре (ниже 25 °С).

Все содержимое флакона с растворителем в асептических условиях набирается с помощью иглы в шприц (флакон размещается слегка под углом) и вводится во флакон с препаратом Таксотер®.

После извлечения иглы содержимое флакона с полученной смесью перемешивают путем переворачивания флакона вверх и вниз в течение 45 с (не встряхивать!) и оставляют на 5 мин при комнатной температуре, после чего раствор проверяется на гомогенность и прозрачность (наличие пены даже через 5 мин является нормой из-за содержания полисорбата 80 в составе препарата).

Предварительно смешанный раствор содержит доцетаксел в концентрации 10 мг/мл и должен быть немедленно использован для приготовления раствора для инфузий.

б) *Приготовление раствора для инфузий.* Необходимый объем предварительно смешанного раствора в соответствии с требуемой дозой вводится в мешок для инфузий или флакон, содержащий 250 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, то ее следует разводить в большем объеме раствора для инфузий, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0,74 мг/мл. Содержимое мешка для инфузий или флакона следует перемешать с помощью вращательных движений. Инфузия полученного раствора должна быть проведена не позднее 4 ч после приготовления (включая 1 ч введения) при хранении при комнатной температуре (ниже 25 °С) и обычных условиях освещенности.

Предварительно смешанный раствор препарата Таксотер® и раствор для инфузий, как и любые другие препараты для парентерального применения, необходимо осматривать перед введением: при наличии осадка раствор следует уничтожить.

Остатки препарата и все материалы, использованные для его разведения и введения, следует утилизировать в соответствии со стандартными предписаниями.

Препарат Таксотер®, концентрат для приготовления инфузионного раствора (20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл и 160 мг/8 мл), в форме выпуска в одном флаконе не нуждается в предварительном разведении растворителем и

уже готов для добавления в инфузионный раствор.

Каждый флакон предназначен для однократного применения и должен быть сразу же использован. Если флаконы хранятся в холодильнике, требуемое количество упаковок препарата Таксотер® с концентратом для приготовления раствора для инфузий следует выдержать при комнатной температуре (не выше 25 °С) в течение 5 мин перед его использованием для приготовления инфузионного раствора.

Необходимый объем концентрата для приготовления инфузионного раствора препарата Таксотер®, 20 мг/1 мл, в соответствии с требуемой дозой, в асептических условиях извлекается из флаконов с помощью одного градуированного шприца, соединенного с иглой калибра 21G и вводится в мешок для инфузий или флакон, содержащие 250 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида (введение концентрата проводится путем однократного введения в емкость с инфузионным раствором всей необходимой дозы). Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, то ее следует разводить в большем объеме раствора для инфузий, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0,74 мг/мл.

Содержимое мешка для инфузий или флакона следует перемешать путем их медленного переворачивания. Инфузия полученного раствора должна быть проведена не позднее 1 ч после приготовления (включая 1 ч введения) при хранении при комнатной температуре и обычных условиях освещенности. После приготовления инфузионного раствора в асептических условиях была продемонстрирована его физическая и химическая стабильность в течение 48 ч при хранении при температуре 2–8 °С в емкости не из ПВХ. Концентрат для приготовления раствора для инфузий препарата Таксотер®, 20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл и 160 мг/8 мл, и раствор для инфузий, как и любые другие препараты для парентерального применения, необходимо осматривать перед введением: при наличии осадка их вводить нельзя и следует утилизировать.

Остатки препарата и все материалы, использованные для его разведения и введения, следует утилизировать в соответствии со стандартными предписаниями.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Для указания частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР) используется классификация НПР ВОЗ: очень частые ≥10 %; частые ≥1 и <10%; нечастые ≥0,1 и <1%; редкие ≥0,01 и <0,1%; очень редкие <0,01%, неизвестная частота (когда по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НПР).

Монотерапия препаратом Таксотер® (75 мг/м² и 100 мг/м²)

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто — обратимая и некумулятивная (не усиливающаяся при повторных введениях) нейтропения, наблюдавшаяся у 96,6% пациентов, не получавших Г-КСФ. Число нейтрофилов снижается до минимальных значений в среднем через 7 дней (у пациентов с интенсивной предшествующей химиотерапией этот период может быть короче), средняя продолжительность выраженной нейтропении (<500 клеток/мкл) также составляет 7 дней, фебрильная нейтропения, инфекции; часто — тяжелые инфекции, сочетающиеся со снижением количества нейтрофилов в периферической крови (<500/мкл); тяжелые инфекции, включая сепсис и пневмонию, в т.ч. и со смертельным исходом; тромбоцитопения (<100000/мкл); кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией (<50000/мкл) и анемией (гемоглобин <11 г/дл), в т.ч. и с тяжелой

анемией (гемоглобин <8 г/дл); нечасто — тяжелая тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: очень часто — аллергические реакции, которые обычно возникают в течение нескольких минут после начала в/в инфузии препарата Таксотер® и бывают легко или умеренно выраженными (гиперемия кожных покровов, сыпь в сочетании с зудом и без него, чувство стеснения в груди, боль в спине, одышка, лекарственная лихорадка или озноб); часто — тяжелые аллергические реакции, характеризующиеся снижением АД и/или бронхоспазмом или генерализованной сыпью/эритемой, исчезавшие после прекращения в/в инфузии и проведения соответствующей терапии.

Со стороны кожи и подкожных тканей: в некоторых случаях дополнительное влияние на возникновение этих реакций оказывало сочетание нескольких факторов, таких как сопутствующие инфекции, сопутствующая терапия и основное заболевание; очень часто — обратимые кожные реакции, обычно слабо или умеренно выраженные (локализованные высыпания, главным образом, на руках и ногах, а также на лице и грудной клетке, которые часто сопровождаются зудом). Высыпания обычно возникали в пределах 1 нед после в/в инфузии доцетаксела; нарушения со стороны ногтей, характеризующиеся гипо- или гиперпигментацией, болью и онихолизисом (потеря ногтя со стороны свободного края ногтя), алопеция; часто — тяжелые кожные реакции, такие как высыпания с последующей десквамацией, включая тяжелый синдром поражения ладоней и стоп, которые могут потребовать прерывание или прекращение лечения доцетакселом; нечасто — тяжелая алопеция.

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота, диарея, анорексия, стоматит; часто — тяжелая тошнота, тяжелая рвота, тяжелая диарея, запор, тяжелый стоматит, эзофагит, боли в эпигастрии, включая сильные, желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, тяжелые запоры, тяжелый эзофагит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — повышение сывороточной активности АСТ, АЛТ, ЩФ и концентрации билирубина в крови, более чем в 2,5 раза превышающее ВГН.

Со стороны нервной системы: очень часто — легкие или умеренно выраженные нейросенсорные (парестезия, дизестезия, боли, включая чувство жжения) и нейромоторные реакции, главным образом проявляющиеся мышечной слабостью, нарушение вкусовых ощущений; часто — тяжелые нейросенсорные и нейромоторные реакции (3–4-й степени тяжести); нечасто — тяжелое нарушение вкусовых ощущений. При возникновении этих неврологических симптомов следует провести коррекцию режима дозирования. Если симптомы нейропатии упорно сохраняются, то лечение следует прекратить. Среднее время до спонтанного разрешения нейротоксических реакций составляло 81 день от их начала (от 0 до 741 дня).

Со стороны сердца: часто — нарушения сердечного ритма; нечасто — сердечная недостаточность.

Со стороны сосудов: часто — повышение или понижение АД, кровотечение.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто — одышка; часто — тяжелая одышка.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто — миалгия; часто — артралгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — астения, включая тяжелую астению; генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной

клетке некардиального генеза; задержка жидкости: сообщалось о развитии периферических отеков и увеличения массы тела и менее часто о появлении выпота в плевральную и перикардиальную полость, асцита. Периферические отеки обычно начинались с нижних конечностей и могли переходить в генерализованные с прибавкой массы тела на 3 кг и более. Задержка жидкости не является кумулятивной (увеличивается при повторных введениях препарата). Задержка жидкости не сопровождалась острыми эпизодами олигурии или снижения АД; часто — реакции в месте введения препарата, обычно слабо выраженные и проявлявшиеся в виде гиперпигментации, воспаления, покраснения или сухости кожи, флебитов, кровоизлияний из пунктированной вены или отека вены, резко выраженный генерализованный и локализованный болевой синдром, включая боли в грудной клетке некардиального генеза. Тяжелые формы задержки жидкости.

У пациентов, получавших лечение доцетакселом в монотерапии в дозе 100 мг/м^2, медиана суммарной дозы до окончания лечения по причине задержки жидкости составляла более 1000 мг/м^2, а медиана времени до обратного развития задержки жидкости — 16,4 нед (от 0 до 42 нед). У пациентов, которым проводилась премедикация, наблюдалась отсрочка начала умеренной или выраженной задержки жидкости (средние суммарные дозы доцетаксела, при которых наблюдалась задержка жидкости, составляли при проведении премедикации 818,9 мг/м^2, и без проведения премедикации — 489,7 мг/м^2), однако в некоторых случаях задержка жидкости развивалась уже во время первых курсов терапии.

Препарат Таксотер® в комбинации с другими препаратами

Препарат Таксотер® а комбинации с доксорубицином. При применении препарата Таксотер® в комбинации с доксорубицином по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® наблюдалась бóльшая частота нейтропении, включая тяжелую нейтропению, фебрильной нейтропении, тромбоцитопении, включая тяжелую тромбоцитопению, анемии, инфекций, включая тяжелые инфекции, тошноты, рвоты, диареи, включая тяжелую диарею, запора, стоматита, включая тяжелый стоматит, сердечной недостаточности, алопеции, но меньшая частота аллергических реакций, кожных реакций, в т.ч. и тяжелых, поражения ногтей, в т.ч. и тяжелого, задержки жидкости, в т.ч. и тяжелой, анорексии, нейросенсорных и нейромоторных реакций, включая тяжелые формы, гипотензии, нарушений ритма, повышения активности печеночных трансаминаз, ЩФ, концентрации билирубина в крови, миалгии, астении.

Препарат Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (схема ТАС). При применении этой химиотерапевтической схемы по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® наблюдалась меньшая частота развития нейтропении, тяжелой анемии, фебрильной нейтропении, инфекций, аллергических реакций, периферических отеков, нейросенсорных и нейромоторных реакций, поражения ногтей, диареи, аритмии, но наблюдалась бóльшая частота развития нетяжелой анемии, тромбоцитопении, тошноты, рвоты, стоматита, нарушений вкуса, запора, астении, артралгии, алопеции. Дополнительно наблюдались: колит, энтероколит, перфорация толстого кишечника без летальных исходов (у 2 из 4 пациентов потребовалось прекращение лечения), острая миелоидная лейкемия/миелодиспластический синдром.

Профилактическое применение Г-КСФ уменьшало частоту возникновения нейтропении (на 60%) и ней-

тропенических инфекций 3–4-й степени тяжести.

Препарат Таксотер® в комбинации капецитабином. При применении препарата Таксотер® в комбинации с капецитабином наблюдается более частое развитие нежелательных явлений со стороны ЖКТ (стоматит, диарея, рвота, запор, боли в животе, нарушения вкусового восприятия), артралгии, тяжелой тромбоцитопении и анемии, гипербилирубинемии, ладонно-подошвенного синдрома (гиперемия кожи конечностей (ладоней и стоп) с последующим отеком и десквамацией), но более редкое развитие тяжелой нейтропении, алопеции, нарушений со стороны ногтей, включая онихолизис, астении, миалгии, снижения аппетита и анорексии. Дополнительно наблюдались диспепсия, сухость во рту, боли в горле, кандидоз полости рта, дерматит, эритематозная сыпь, изменение цвета ногтей, пирексия, боли в конечностях, боли, боли в спине, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), одышка, кашель, носовое кровотечение, парестезии, головокружение, головная боль, периферическая нейропатия, дегидратация, слезотечение, снижение веса.

По сравнению с пациентами более молодого возраста у пациентов 60 лет и старше, получавших комбинацию препарата Таксотер® с капецитабином, чаще отмечается развитие токсичности 3–4-й степени тяжести.

Препарат Таксотер® в комбинации с трастузумабом. У пациентов, получавших комбинацию препарата Таксотер® с трастузумабом (по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер®) чаще выявлялись тошнота, диарея, запор, боли в животе, нарушении вкуса, фебрильная нейтропения, артралгия, анорексия, токсические явления 4-й степени тяжести, случаи развитии сердечной недостаточности, особенно у пациентов, предварительно получавших антрациклины в качестве адъювантной терапии, однако реже наблюдались нейтропения 3–4-й степени тяжести, астения, слабость, алопеция, поражение ногтей, кожные высыпании, рвота, стоматит и миалгия.

Дополнительно наблюдались: слезотечение, конъюнктивит, воспаление слизистых оболочек, назофарингит, боли в глотке и гортани, носовое кровотечение, ринорея, гриппоподобные заболевания, кашель, пирексия, озноб, боли, боли в грудной клетке, боли в конечностях, боли в спине, костные боли, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), бессонница, одышка, эритема, диспепсия, парестезия, головная боль, гипестезия.

По сравнению с монотерапией доцетакселом наблюдалось увеличение частоты возникновении тяжелых побочных реакций.

Препарат Таксотер® в схеме АС-ТН (см. «Способ применения и дозы»). Применение этой схемы по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® сопровождалось увеличением частоты возникновении многих побочных эффектов: чаще наблюдались алопеция, анемия, включая анемию 3–4-й степени тяжести, тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3–4-й степени тяжести, тошнота, включая тошноту 3–4-й степени тяжести, стоматит, рвота, диарея, запор, анорексия, боли в животе, повышение активности АСТ, АЛТ и ЩФ, миалгия, поражение ногтей, артралгия, инфекции 3–4-й степени тяжести, сердечная недостаточность. Не наблюдалось увеличение фебрильной нейтропении. Реже встречались нейтропения 3–4-й степени тяжести, задержка жидкости, нейросенсорные и нейромоторные реакции, сыпь и десквамация, аллергические реакции. Дополнительно зарегистрированы бессонница, повышение концентрации креатинина в крови.

Комбинация препарата Таксотер® с цисплатином или карбоплатином. При применении этих схем химиотерапии по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® чаще возникали тромбоцитопения, включая тромбоцитопению 3–4-й степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина), тошнота, включая тошноту 3–4-й степени тяжести, диарея 3–4-й степени тяжести, анорексия (в большей степени при применении цисплатина), включая анорексию 3–4-й степени тяжести, реакций в месте введения. Однако реже наблюдались нейтропения, включая нейтропению 3–4-й степени тяжести, анемия, включая анемию 3–4-й степени тяжести, инфекции. фебрильная нейтропения, аллергические реакции, кожные реакции, поражение ногтей, задержка жидкости, включая задержку жидкости 3–4-й степени тяжести (в большей степени при применении карбоплатина), стоматит, нейросенсорная и в меньшей степени — нейромотороная нейропатия, алопеция, астения и миалгия.

Дополнительно наблюдалась: лихорадка при отсутствии инфекции, в т.ч. и 3–4-й степени тяжести; боль.

Комбинация препарата Таксотер® с преднизоном или преднизолоном. При применении препарата Таксотер® в комбинации с преднизолоном или преднизоном по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® значительно уменьшалась частота возникновения побочных эффектов: анемии, в т.ч. и 3–4-й степени тяжести, инфекции, нейтропении, в т.ч. и 3–4-й степени тяжести, тромбоцитопении, фебрильной нейтропении, слабости, аллергических реакций, нейросенсорных и нейромоторных реакций, алопеции, сыпи, десквамации, тошноты, диареи, стоматита, рвоты, анорексии, миалгии, артралгии, задержки жидкости, но чаще наблюдались нарушении вкуса и сердечная недостаточность. Дополнительно наблюдались: носовое кровотечение, кашель, одышка, слабость, слезотечение.

Комбинация препарата Таксотер® с цисплатином и фторурацилом. При применении этой комбинации по сравнению с монотерапией препаратом Таксотер® чаше наблюдались анемии, в т.ч. и 3–4-й степени тяжести; тромбоцитопения, в т.ч. и 3–4-й степени тяжести; фебрильная нейтропения, нейтропенические инфекции (даже при применении Г-КСФ), тошнота, рвота, анорексия, стоматит, диарея, эзофагит/дисфагия/боли при глотании, но реже наблюдались инфекции, аллергические реакции, задержка жидкости, нейросенсорные и нейромоторные реакции, миалгия, алопеция, сыпь, зуд, поражение ногтей, кожная десквамация, нарушение ритма. Дополнительно наблюдались лихорадка при отсутствии инфекции, летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение); изменение слуха, головокружение, слезливость, сухость кожи, изжога, ишемия миокарда, подчеркнутый венозный рисунок, раковые боли, конъюнктивит, снижение массы тела.

Профилактическое применение Г-КСФ снижает частоту развитии фебрильной нейтропении и/или нейтропенических инфекционных осложнений.

Данные, полученные при применении препарата после его регистрации

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): очень редко — острая миелоидная лейкемия и миелодиспластический синдром, связываемые с доцетакселом, при его применении в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и/или облучением.

Со стороны крови и лимфатической системы: сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения и других гематологических побочных реакциях. Сообщалось о развитии

синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), часто в сочетании с сепсисом или мультиорганной недостаточностью.

Со стороны иммунной системы: сообщалось о редких случаях анафилактического шока, иногда со смертельным исходом. У пациентов, получавших премедикацию, эти случаи заканчивались летальным исходом очень редко.

Со стороны нервной системы: наблюдались редкие случаи развития судорог или преходящей потери сознания, иногда развившиеся во время в/в инфузионного введения препарата.

Со стороны органа зрения: сообщалось о редких случаях развития слезотечения в сочетании с конъюнктивитом (или без него) и очень редких случаях обструкции слезного канала, приводящей к его разрыву. Наблюдались редкие случаи преходящих визуальных расстройств (вспышки света в главах, появление скотом), обычно возникающие во время в/в инфузионного введения препарата и сочетающиеся с развитием реакций гиперчувствительности, которые обычно исчезали после прекращения в/в инфузий. У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о случаях развития кистозного отека макулярной области.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: сообщалось о редких случаях ототоксического действия препарата, нарушении и/или потере слуха, включая случаи, ассоциирующиеся с другими ототоксическими препаратами.

Со стороны сердца и сосудов: редкие случаи венозных тромбоэмболических осложнений и инфаркта миокарда.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко — острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония/пневмонит, интерстициальная болезнь легких, легочный фиброз, дыхательная недостаточность, которые могли приводить к летальному исходу. При одновременном проведении облучения — редкие случаи радиационного пульмонита.

Со стороны ЖКТ: редко — дегидратация, как следствие развития реакций со стороны ЖКТ, перфорация желудка или кишечника, колит, включая ишемический, нейтропенический энтероколит, редкие случаи илеуса (кишечной непроходимости) и кишечной обструкции.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: сообщалось о редких случаях развития гепатита, иногда со смертельным исходом, преимущественно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко — случаи кожной красной волчанки, буллезной сыпи, а также многоформной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза. Сообщалось о развитии подобных склеродермии изменений, которым обычно предшествовал периферический лимфангиэктатический отек. В некоторых случаях в развитие этих состояний вносили свой вклад несколько факторов, такие как сопутствующие инфекции, одновременно принимаемые другие ЛС и сопутствующие заболевания.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: редко сообщалось о феномене возврата местной лучевой реакции в ранее облученной области. Редко сообщалось о развитии отека легких.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: сообщалось об ухудшении функции почек и развитии почечной недостаточности, в большинстве случаев ассоциирующихся с одновременным применением нефротоксических препаратов.

Со стороны обмена веществ и питания: сообщалось о развитии случаев гипонатриемии, главным образом в

сочетании с дегидратацией, рвотой и пневмонией.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Исследования *in vitro* показали, что биотрансформация препарата может изменяться при одновременном применении веществ, индуцирующих или ингибирующих изоферменты цитохрома P450 3A, или метаболизирующихся (конкурентное ингибирование) с помощью изоферментов цитохрома P450 3A таких как циклоспорин, терфенадин, кетоконазол, эритромицин и тролеандомицин. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия.

При одновременном применении доцетаксела с ингибиторами CYP3A4, такими как противогрибковые препараты из группы имидазолов (кетоконазол, итраконазол) и ингибиторы протеаз (ритонавир), следует соблюдать осторожность.

Исследования, проведенные у пациентов, одновременно получавших доцетаксел и кетоконазол, показали, что при этом клиренс доцетаксела снижался на 50%, по-видимому, в связи с тем, что главным путем метаболизма доцетаксела является его метаболизм с помощью изофермента CYP3A4. В этом случае даже при применении более низких доз доцетаксела возможно ухудшение его переносимости.

Фармакокинетика доцетаксела в присутствии преднизолона была изучена у пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Несмотря на то, что доцетаксел метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4, а преднизолон является индуктором изофермента CYP3A4, не наблюдалось статистически достоверного влияния преднизолона на фармакокинетику доцетаксела.

Доцетаксел имеет высокую связь с белками плазмы крови (>95%). *In vitro* лекарственные препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови, такие как эритромицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропафенон, фенитоин, салицилаты, сульфаметоксазол и натрия вальпроат не нарушают связывания доцетаксела белками плазмы крови. Дексаметазон также не влияет на степень связывания доцетаксела с белками плазмы крови. Доцетаксел не влияет на связывание дигитоксина с белками плазмы крови.

Фармакокинетика доцетаксела, доксорубицина и циклофосфамида не изменялась при их совместном применении.

Имеются сведения о взаимодействии доцетаксела и карбоплатина. При применении комбинации карбоплатина и доцетаксела клиренс карбоплатина увеличивается на 50% по сравнению с монотерапией карбоплатином.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* имеется незначительное количество сообщений о передозировке. Основными проявлениями передозировки являлись подавление функции костного мозга, периферическая нейротоксичность и мукозит (воспаление слизистых оболочек).

Лечение: в настоящее время антидот к доцетакселу неизвестен. В случае передозировки больного следует госпитализировать в специализированное отделение и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов. Больным следует как можно быстрее назначить Г-КСФ. При необходимости — симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Нейтропения.* Следует проводить тщательное наблюдение за клиническим анализом крови у пациентов, получающих терапию препаратом Таксотер®. При развитии выраженной нейтропении (<500/мкл в течение 7 дней) во время курса терапии препаратом Таксотер® рекомендуется снизить дозу препара-

та на последующих циклах или применять адекватные симптоматические меры. Продолжать лечение препаратом Таксотер® возможно после восстановления числа нейтрофилов до 1500/мкл.

В случае введения Г-КСФ пациентам, получающим препарат Таксотер® в комбинации с цисплатином и фторурацилом, фебрильная нейтропения и/или нейтропенические инфекции развиваются реже. Поэтому при применении этой комбинации необходимо введение Г-КСФ с профилактической целью для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильная нейтропения, длительная нейтропения, нейтропеническая инфекция). Следует тщательно следить за состоянием и лабораторными показателями пациентов, получающих эту химиотерапевтическую схему. Если пациенты получают первичную профилактику Г-КСФ (с первого цикла) при применении препарата Таксотер® в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом (режим химиотерапии ТАС) фебрильная нейтропения и/или нейтропеническая инфекция развиваются реже. Поэтому при адъювантной химиотерапии РМЖ по схеме ТАС для уменьшения риска развития осложненной нейтропении (фебрильная нейтропения, длительная нейтропения, нейтропеническая инфекция) следует рассматривать вопрос о профилактическом введении Г-КСФ с первого цикла. Следует тщательно следить за состоянием пациентов, получающих химиотерапевтическую схему ТАС.

Реакции гиперчувствительности. С целью выявления реакций повышенной чувствительности пациентов следует тщательно наблюдать, особенно во время первой и второй инфузий. Развитие реакций гиперчувствительности возможно на самых первых минутах инфузий препарата Таксотер®, поэтому при его введении необходимо иметь ЛС и оборудование для лечения артериальной гипотонии и бронхоспазма. Легкие проявления гиперчувствительности (покраснение лица или локализованные кожные реакции) не требуют прерывание введения препарата. Несмотря на премедикацию, у пациентов наблюдались тяжелые реакции гиперчувствительности, такие как выраженное снижение АД, бронхоспазм или генерализованная сыпь/эритема и очень редко — фатальные анафилактические реакции. Появление реакций гиперчувствительности требует немедленного прекращения введения препарата Таксотер® и проведения соответствующей терапии. У пациентов, перенесших тяжелые реакции гиперчувствительности, не следует возобновлять лечение препаратом Таксотер®.

Пациенты с печеночной недостаточностью. У пациентов, получающих монотерапию доцетакселом в дозе 100 мг/м^2 и имеющих повышенную активность сывороточных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ), более чем в 1,5 раза превышающую ВГН, в сочетании с повышением сывороточного уровня ЩФ более чем в 2,5 раза выше ВГН, крайне высок риск развития тяжелых побочных эффектов, таких как сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, фебрильная нейтропения, инфекции, тромбоцитопения, тяжелые токсические поражения кожи вплоть до летального исхода, а также стоматита и астении. В связи с этим у таких пациентов с повышенными показателями функциональных проб печени рекомендуемая доза препарата Таксотер® составляет 75 мг/м^2. Функциональные пробы печени должны проводиться до начала лечения и перед каждым последующим циклом терапии препаратом Таксотер®. У пациентов с повышенными сывороточными концентрациями билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с

повышением уровня ЩФ >6 ВГН не может быть рекомендовано снижение дозы и не следует без строгих показаний применять доцетаксел.

В настоящий момент отсутствуют данные относительно применения препарата Таксотер® в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушениями функции печени.

Задержка жидкости. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с выраженной задержкой жидкости: с выпотом в плевральную полость, перикард или асцитом. При появлении отеков — ограничение солевого и питьевого режима и применение диуретиков.

Лейкемия. При применении комбинации препарата Таксотер® с доксорубицином и циклофосфамидом по поводу операбельного РМЖ, риск развития отсроченных миелодисплазии и/или миелоидной лейкемии требует гематологического наблюдения за пациентками.

Сердечная недостаточность. У пациентов, получавших препарат Таксотер® в комбинации с трастузумабом по поводу метастатического РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, особенно после содержащей антрациклины химиотерапии (доксорубицин или эпирубицин), возможно развитие сердечной недостаточности. Она может быть средней тяжести или тяжелой и приводить к смерти.

Когда пациентке показано лечение препаратом Таксотер® в комбинации с трастузумабом, она должна пройти исходное кардиологическое обследование. Каждые 3 мес следует контролировать сердечную функцию, что позволяет выявить пациенток, у которых может развиться сердечная недостаточность. Более подробно — см. инструкцию по применению трастузумаба.

Нарушения со стороны органа зрения. У пациентов, получавших лечение доцетакселом, а также другими таксанами, сообщалось о развитии кистозного отека макулярной области. Пациенты, у которых возникают нарушения зрения, должны пройти срочное и полное офтальмологическое обследование. В случае диагностирования кистозного отека макулярной области лечение доцетакселом следует прекратить, и пациенту должно быть начато соответствующее лечение (см. «Побочные действие»).

Пациенты пожилого возраста. По сравнению с пациентами моложе 60 лет, у пациентов в возрасте 60 лет и старше, получающих комбинированную химиотерапию препарат Таксотер® + капецитабин, наблюдалось увеличение частоты связанных с лечением неблагоприятных явлений 3-й и 4-й степени тяжести, связанных с лечением серьезных НПР и ранней отмены лечения вследствие развития НПР.

Имеются ограниченные данные о применении комбинации доцетаксела с доксорубицином и циклофосфамидом у пациенток старше 70 лет.

У пациентов 65 лет и старше, получавших лечение препаратом Таксотер® по поводу рака предстательной железы, частота изменений ногтей была на ≥10% выше, чем у пациентов более молодого возраста, а у пациентов 75 лет и старше частота лихорадки, диареи, анорексии и периферических отеков была на ≥10% выше, чем у пациентов более молодого возраста.

При применении комбинации доцетаксела с цисплатином и фторурацилом следующие побочные реакции (всех степеней тяжести): летаргия (сонливость, заторможенность, оцепенение), стоматит, нейтропеническая инфекция, у пациентов старше 65 лет встречались на ≥10% чаще, чем у пациентов более молодого возраста. Поэтому пациенты старше 65 лет, получающие эту комбинацию, нуждаются в тщательном наблюдении.

Необходимость контрацепции. Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом

Таксотер® необходимо применять надежные методы контрацепции. Так как в доклинических исследованиях было показано, что доцетаксел имеет генотоксическое действие и может нарушить мужскую фертильность (способность к зачатию), мужчинам, получающим лечение доцетакселом, рекомендуется воздерживаться от зачатия ребенка во время лечения и в течение не менее 6 мес после окончания химиотерапии и посоветовать до лечения произвести консервацию спермы.

Женщинам в случае возникновения у них беременности во время лечения следует срочно сообщить об этом своему лечащему врачу.

Нейротоксичность. Развитие тяжелой сенсорной нейропатии требует снижения дозы препарата Таксотер®.

Содержание этанола. В препарате Таксотер® содержится этанол в концентрации 50 объемных процентов (т.е. до 0,365 мг (0,5 мл) безводного этанола во флаконе 20 нг/1 мл и до 1,56 г (2 мл) безводного этанола во флаконе 80 мг/4 мл). Это следует принимать во внимание при применении препарата у пациентов с алкоголизмом и пациентов из группы риска (пациентов с заболеваниями печени и эпилепсией).

Обращение и меры предосторожности при обращении с препаратом Таксотер®. Препарат Таксотер® является противоопухолевым препаратом; как и в случае других потенциально токсических веществ, необходимо соблюдать осторожность при его применении и приготовлении растворов. Рекомендуется пользоваться перчатками. Если раствор препарата Таксотер® или инфузионный раствор препарата Таксотер® попадает на кожу, то его следует немедленно тщательно вымыть водой с мылом. При попадании концентрата или инфузионного раствора препарата Таксотер® на слизистые оболочки их следует немедленно тщательно промыть водой.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Специальных исследований не проводилось. Однако развитие побочных реакций со стороны нервной системы, органа зрения, ЖКТ и др., а также наличие в составе препарата этанола могут привести к снижению скорости психомоторных реакции и внимания. В связи с этим не рекомендуется во время лечения препаратом Таксотер® управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/0,5 мл и 80 мг/2 мл (в комплекте с растворителем).*

Концентрат для приготовления раствора для инфузий: по 0,61 мл (для 20 мг/0,5 мл) или 2,36 мл (для 80 мг/2 мл) концентрата во флаконе бесцветного стекла (тип I), укупоренном резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком с пластмассовой крышечкой типа *«flip-off»* зеленого цвета (для 20 мг/0,5 мл) или красного цвета (для 80 мг/2 мл).

Растворитель (13% раствор этанола в воде для инъекций): по 1,98 мл (для 20 мг/0,5 мл) или 7,33 мл (для 80 мг/2 мл) растворителя во флаконе бесцветного стекла, укупоренном резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком с пластмассовой крышечкой типа *«flip-off»*.

Флакон с концентратом вместе с флаконом с растворителем помещают в контурную ячейковую упаковку из ПВХ, запаянную ПЭ пленкой. Контурную ячейковую упаковку помещают в картонную пачку.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл.

20 мг/1 мл: по 1 мл препарата во флаконе бесцветного стекла (тип I), укупоренном резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком с

пластмассовой крышечкой типа «*flip-off*» зеленого цвета.
80 мг/4 мл: по 4 мл препарата во флаконе бесцветного стекла (тип I), укупоренном резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком с пластмассовой крышечкой типа «*flip-off*» розового цвета.
160 мг/8 мл: по 8 мл препарата во флаконе бесцветного стекла (тип I), укупоренном резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком с пластмассовой крышечкой типа «*flip-off*» синего цвета.
Флакон с препаратом помещают в контурную ячейковую упаковку из ПВХ, запаянную ПЭ пленкой. Контурную ячейковую упаковку помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Тиамазол (Thiamazole*)*

Синонимы

Тирозол®: табл. п.п.о. *(МЕРК СЕРОНО)* 272

ТИРОЗОЛ® (THYROZOL®)

Тиамазол* **272**

МЕРК СЕРОНО

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . 1 табл.
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: краситель железа оксид желтый — 0,04 мг; диметикон 100 — 0,16 мг; макрогол 400 — 0,79 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: краситель железа оксид желтый — 0,54 мг; краситель 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. *Дозировка 5 мг:* светло-желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с рисками с обеих сторон. На

табл. п.о. 5 мг, бл. 10, пач. картон. 5
Тирозол®

поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Дозировка 10 мг: серо-оранжевые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с рисками с обеих сторон. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антитиреоидное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антитиреоидный препарат, нарушает синтез гормонов щитовидной железы, блокируя фермент пероксидазу, участвующую в йодировании тиронина в щитовидной железе с образованием трийод- и тетрайодтиронина. 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 гипофизом тиреотропного гормона, что может сопровождаться некоторой гиперплазией щитовидной железы.

Продолжительность действия однократно 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.

табл. п.о. 10 мг, бл. 10, пач. картон. 5
Тирозол®

ПОКАЗАНИЯ

- тиреотоксикоз;
- подготовка к хирургическому лечению тиреотоксикоза;
- подготовка к лечению тиреотоксикоза радиоактивным йодом;
- терапия в латентный период действия радиоактивного йода (проводится до 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 тиомочевины 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 натрия во время беременности;
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (содержит лактозу);
- детский возраст от 0 до 3 лет.

С осторожностью: следует применять у пациентов с зобом очень больших размеров, сужением трахеи (только кратковременное лечение в период подготовки к операции), при печеночной недостаточности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Отсутствие лечения гиперфункции щитовидной железы во время беременности может приводить к серьезным осложнениям, таким как преждевременные роды, пороки развития 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 натрия.

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 эутиреоидного состояния. С этого времени рекомендуется дополнительный прием левотироксина.

С целью сокращения времени, необходимого для подготовки к операции, дополнительно назначают бета-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 0 до 3 лет. Детям от 3 до 17 лет препарат Тирозол® назначают в начальной дозе — по 0,3–0,5 мг/кг массы тела, которую делят на 2–3 равные дозы, 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 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 подготовке к операции пациентов 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 частые (≥1/10), частые (≥1/100, <1/10), нечастые (≥1/1000, <1/100), редкие (≥1/10000, <1/1000), очень редкие (<1/10000).

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, алопеция, волчаночноподобный синдром.

Со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани: часто — медленно прогрессирующая артралгия без клинических признаков артрита.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения: редко — повышение температуры, слабость, увеличение массы тела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При назначении тиамазола после применения йодсодержащих рентгеноконтрастных

средств в высокой дозе возможно ослабление действия тиамазола.

Недостаток йода повышает действие тиамазола.

У пациентов, принимающих тиамазол 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 индандиона (фармакодинамическое взаимодействие).

Препараты лития, бета-адреноблокаторы, резерпин, амиодарон повышают эффект тиамазола (требуется коррекция дозы).

При одновременном применении с сульфаниламидами, метамизолом натрия и миелотоксическими ЛС повышается риск развития лейкопении.

Лейкоген и фолиевая кислота при одновременном применении с тиамазолом уменьшают риск развития лейкопении.

Гентамицин усиливает антитиреоидное 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. 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 натрия. Как правило, после отмены препарата Тирозол® наблюдается спонтанное восстановление функции щитовидной железы. Прием очень высоких доз тиамазола (около 120 мг в день) 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 антитиреоидный препарат другой группы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентам со значительным увеличением щитовидной железы, суживающей просвет трахеи, Тирозол® назначают кратковременно в комбинации с левотироксином 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 необходим 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) следует прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

При появлении во время лечения подкожных кровоизлияний или кровотечений неясного генеза, генерализованной кожной сыпи и зуда, упорной тошноты или рвоты, желтухи, сильных эпигастральных 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 на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Тиамазол не оказывает влияние 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 в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Улипристал (Ulipristal*)*

Синонимы

Эсмия®: табл. *(Gedeon Richter)* 361

ФЕНДИВИЯ™ (FENDIVIA)

Фентанил* **288**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

СОСТАВ

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) . . . . . **1 шт.**

активный компонент:

ТТС 12,5 мкг/ч: содержание фентанила — 1,38 мг; пластырь площадью 4,2 см^2; скорость высвобождения фентанила — 12,5 мкг/ч

ТТС 25 мкг/ч: содержание фентанила — 2,75 мг; пластырь площадью 8,4 см^2; скорость высвобождения фентанила — 25 мкг/ч

ТТС 50 мкг/ч: содержание фентанила — 5,5 мг; пластырь площадью 16,8 см^2; скорость высвобождения фентанила — 50 мкг/ч

ТТС 75 мкг/ч: содержание фентанила — 8,25 мг; пластырь площадью 25,2 см^2; скорость высвобождения фентанила — 75 мкг/ч

ТТС 100 мкг/ч: содержание фентанила — 11 мг; пластырь площадью 33,6 см^2; скорость высвобождения фентанила — 100 мкг/ч

вспомогательные вещества:

наружная защитная пленка: полиэтилентерефталатная пленка

резервуарный слой: силиконовый адгезивный слой; диметикон (E900)

микрорезервуары, содержащие активный компонент: дипропиленгликоль; гипролоза (E463)

высвобождающая мембрана: этилена и винилацетата сополимер

кожно-адгезивный слой: силиконовый адгезивный слой; диметикон (E900)

защитная удаляемая пленка: полиэфирная пленка с фторсодержащим полимерным покрытием

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прямоугольный полупрозрачный пластырь с закругленными краями на удаляемой прозрачной защитной пленке. Защитная пленка по размеру больше, чем пластырь. Синусоидальный разрез делит удаляемую защитную пленку на две части.

На пластырь методом цветной печати нанесены следующие надписи:

1) Фендивия™ 12,5 мкг/ч — пластырь шириной (18±0,5) мм, длиной (24±0,5) мм: «Fentanyl 12 µg/hour» — коричневая печать;

2) Фендивия™ 25 мкг/ч — пластырь шириной (24,6±0,5) мм, длиной (37±0,5) мм: «Fentanyl 25 µg/hour» — красная печать;

3) Фендивия™ 50 мкг/ч — пластырь шириной (34±0,5) мм, длиной (51,3±0,5) мм: «Fentanyl 50 µg/hour» — зеленая печать;
4) Фендивия™ 75 мкг/ч — пластырь шириной (42±0,5) мм, длиной (61,7±0,5) мм: «Fentanyl 75 µg/hour» — светло-голубая печать;
5) Фендивия™ 100 мкг/ч — пластырь шириной (49±0,5) мм, длиной (70±0,5) мм: «Fentanyl 100 µg/hour» — серая печать.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Обезболивающее, седативное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Фендивия™ — трансдермальный пластырь, обеспечивающий постоянное системное поступление фентанила в течение 72 ч. Фентанил является опиоидным анальгетиком со сродством, главным образом, к опиатным µ-рецепторам ЦНС, спинного мозга и периферических тканей. Повышает активность антиноцицептивной системы, увеличивает порог болевой чувствительности. Препарат преимущественно оказывает обезболивающий и седативный эффекты. Фентанил оказывает угнетающее действие на дыхательный центр, замедляет сердечный ритм, возбуждает центры *n.vagus* и рвотный центр, повышает тонус гладких мышц желчевыводящих путей, сфинктеров (в т.ч. мочеиспускательного канала, мочевого пузыря и сфинктера Одди), улучшает всасывание воды из ЖКТ. Снижает АД, кишечную перистальтику и почечный кровоток. В крови повышает концентрацию амилазы и липазы; снижает концентрацию соматотропного гормона, катехоламинов, АКТГ, кортизола, пролактина. Способствует наступлению сна (преимущественно в связи со снятием болевого синдрома). Вызывает эйфорию. Скорость развития лекарственной зависимости и толерантности к анальгетическому действию имеет значительные индивидуальные различия. Редко вызывает гистаминовые реакции.

ТТС 12,5 мкг/ч, пак. термосвар. 1, пач. картон. 5
Фендивия™

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Минимальная эффективная обезболивающая концентрация в крови у пациентов, не применявших ранее опиоидные анальгетики, составляет 0,3–1,5 нг/мл.

Всасывание. После первой аппликации пластыря концентрация фентанила в сыворотке возрастает постепенно, выравниваясь обычно между 12 и 24 ч, и затем сохраняется относительно постоянной в течение остального 72-часового периода времени. Ко второй 72-часовой аппликации пластыря достигается постоянная концентрация препарата в сыворотке, которая сохраняется при последующих аппликациях пластыря того же размера. Концентрация фентанила в крови пропорциональна размеру ТТС. Всасывание фентанила может несколько различаться в зависимости от мест аппликации. Несколько сниженное всасывание фентанила (приблизительно на 25%) наблюдалось в исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев, при аппликации пластыря на грудную клетку в сравнении с аппликацией на верхнюю часть руки и спину.

Распределение. Фентанил связывается белками плазмы крови на 84%, проникает через ГЭБ, плаценту и в грудное молоко.

Биотрансформация. Фентанил обладает линейной кинетикой биотрансформации и метаболизируется, в первую очередь, в печени посредством изофермента CYP3A4. Главный метаболит фентанила — норфентанил — не является активным.

Элиминация. После удаления пластыря, содержащего фентанил, его сывороточная концентрация снижается постепенно. $T_{1/2}$ фентанила после аппликации ТТС — 17 ч (13–22 ч) при однократном применении и 17–30,8 ч после 5 аппликаций продолжительностью по 72 ч. Продолжительное всасывание фентанила при трансдермальном введении обуславливает более медленное выведение препарата из сыворотки по сравнению с в/в введением.

Фентанил выводится почками (75% — в виде метаболитов и 10 % — в неизмененном виде) и с желчью (9 % — в виде метаболитов).

Специальные группы пациентов. Нарушение функции печени или почек может вызывать повышение сывороточной концентрации фентанила. У пожилых пациентов, истощенных или ослабленных больных возможно снижение клиренса фентанила, что может привести к более продолжительному периоду полувыведения вещества.

ПОКАЗАНИЯ. Хронический болевой синдром сильной и средней выраженности, требующий обезболивания наркотическими анальгетиками:

- боли, вызванные онкологическим заболеванием;
- болевой синдром неонкологического генеза, требующий многократного обезболивания наркотическими анальгетиками (например невропатические боли, артриты и артрозы, фантомные боли после ампутации конечностей).

ТТС 25 мкг/ч, пак. термосвар. 1, пач. картон. 5
Фендивия™

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам;
- угнетение дыхательного центра, в т.ч. острое угнетение дыхания;
- раздраженная, облученная или поврежденная кожа в месте аппликации;
- диарея на фоне псевдомембранозного колита, обусловленного цефалоспоринами, линкозамидами, пенициллинами;
- токсическая диспепсия;
- возраст до 18 лет;
- препарат не следует применять для лечения острой или послеоперационной боли вследствие отсутствия возможности подбора дозы в короткий период времени и вероятности развития опасного для жизни угнетения дыхания;
- тяжелые поражения ЦНС;
- одновременное применение ингибиторов МАО или прием в течение 14 дней после их отмены.

С осторожностью: при хронических заболеваниях легких; внутричереп-

ной гипертензии; опухолях мозга; ЧМТ; брадиаритмиях; артериальной гипотензии; почечной и печеночной недостаточности; у пациентов с печеночной или почечной коликой (в т.ч. в анамнезе); желчно-каменной болезни; гипотиреозе; у пожилых, истощенных и ослабленных пациентов; острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости до установления диагноза; общем тяжелом состоянии; доброкачественной гипертрофии предстательной железы; стриктурах мочеиспускательного канала; лекарственной зависимости; алкоголизме; суицидальной наклонности; гипертермии; одновременном приеме инсулина, ГКС, гипотензивных ЛС.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Безопасность трансдермальных пластырей, содержащих фентанил, при беременности не установлена.

Фентанил во время беременности следует использовать только в случае крайней необходимости. Длительное лечение во время беременности может вызывать синдром отмены у новорожденных.

Фентанил не следует применять во время родовых схваток и родов (включая кесарево сечение), т.к. фентанил проходит через плаценту и может вызвать угнетение дыхания плода или новорожденного.

Фентанил выделяется в молоко и может вызвать седативные эффекты и угнетение дыхания у вскармливаемого грудью ребенка. Следовательно, при необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание (на все время применения и 72 ч после последнего применения).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Трансдермальные пластыри, содержащие фентанил, высвобождают активное вещество в течение 72 ч. Скорость высвобождения фентанила составляет 12,5; 25; 50; 75 и 100 мкг/ч, а площадь соответствующей активной поверхности составляет 4,2; 8,4; 16,8; 25,2 и 33,6 см^2.

Необходимая дозировка фентанила подбирается индивидуально и должна оцениваться регулярно после каждого применения.

Способ применения

Трансдермально. Пластырь, содержащий фентанил, следует наносить на плоскую поверхность неповрежденной и необлученной кожи туловища или плеча. Для аппликации рекомендуется выбрать место с минимальным волосяным покровом (предпочтительно без волосяного покрова). Перед нанесением волосы на месте аппликации следует состричь (не сбривать!). Если перед нанесением пластыря место аппликации необходимо вымыть, то это следует сделать с помощью чистой воды. Не следует использовать мыло, лосьоны, масла, спирт или другие средства, т.к. они могут вызывать раздражение кожи или изменять ее свойства. Перед аппликацией кожа должна быть абсолютно сухой.

ТТС 50 мкг/ч, пак. термосвар. 1, пач. картон. 5
Фендивия™

Так как трансдермальный пластырь защищен водонепроницаемой наружной защитной пленкой, его можно не снимать при кратковременном пребывании под душем.

Трансдермальный пластырь, содержащий фентанил, следует наносить сразу после извлечения из термосвариваемого пакета. После удаления защитной пленки трансдермальный пластырь необходимо плотно прижать ладонью на месте аппликации примерно на 30 с. Следует убедиться, что пластырь плотно прилегает к коже, особенно по краям. Может потребоваться дополнительная фиксация пластыря. Пластырь следует носить непрерывно в течение 72 ч, после чего его необходимо поменять на новый. Новый трансдермальный пластырь всегда следует накладывать на другой участок кожи, не захватывая место предыдущей аппликации. На то же место аппликации пластырь можно накладывать повторно не ранее чем через 7 дней.

Трансдермальный пластырь не следует делить или разрезать (см. «Особые указания»).

Выбор начальной дозировки

Уровень дозировки фентанила устанавливается в зависимости от уровня приема опиоидов в предшествующий период, а также с учетом возможного развития толерантности, сопутствующего медикаментозного лечения, общего состояния здоровья больного и тяжести заболевания.

Если характер реакции на опиоиды при данном болевом синдроме изучен не полностью, начальная дозировка не должна превышать 25 мкг/ч.

Переход с приема других опиоидов

При переходе больного с перорального или парентерального приема опиоидов на лечение фентанилом первоначальная дозировка рассчитывается следующим образом:

1. Следует определить количество анальгетиков, потребовавшихся за последние 24 ч.

ТТС 75 мкг/ч, пак. термосвар. 1, пач. картон. 5
Фендивия™

2. Полученную сумму следует перевести в соответствующую пероральную дозу морфина с использованием таблицы 1.

3. Соответствующую дозу фентанила следует определить с использованием таблицы 2.

Таблица 1

Дозировки ЛС, эквивалентные по эффективности анальгезии

Название ЛС	Равноэффективная доза, мг	
	в/м*	п/о
Морфин	10	30 – при регулярном введении**; 60 – при однократном или интермиттирующем введении
Гидроморфон	1,5	7,5
Метадон	10	20
Оксикодон	10–15	20–30
Леворфанол	2	4
Оксиморфон	1	10 (ректально)
Диаморфин	5	60
Петидин	75	–

Ф

Название ЛС	Равноэффективная доза, мг	
	в/м*	п/о
Кодеин	–	200
Бупренорфин	0,4	0,8 (сублингвально)
Кетобемидон	10	30

* На основе результатов исследований, полученных после однократного введения ЛС, причем в/м введение каждого ЛС сравнивали с морфином, чтобы достичь эквивалентной эффективности. Пероральные дозы – это дозы, рекомендованные для перехода с парентерального способа введения на пероральный способ введения.

** Соотношение эффективности морфина при внутримышечном / пероральном способе введения, равное 3:1, которое основано на результатах исследований, полученных при лечении пациентов с хроническими болями.

Все дозы, вводимые в/м и перорально (п/о), представленные в таблице, эквивалентны по обезболивающему действию 10 мг морфина, введенного в/м.

Таблица 2

Рекомендованная начальная доза препарата Фендивия™ в зависимости от суточной пероральной дозы морфина

Пероральная суточная доза морфина, мг/сут	Доза препарата Фендивия™ (трансдермальный пластырь), мкг/ч
<135	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1034	275
1035–1124	300

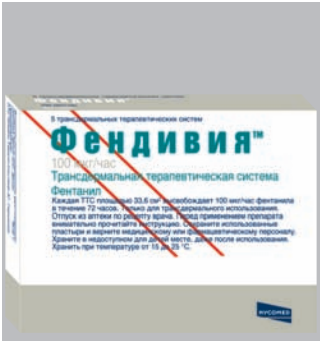
Начальная оценка максимального обезболивающего эффекта препарата Фендивия™ может быть проведена не ранее чем через 24 ч после аппликации. Это ограничение связано с тем, что повышение концентрации фентанила в сыворотке в первые 24 ч после аппликации происходит постепенно. Поэтому при переходе с одного препарата на другой предыдущую анальгезирующую терапию следует отменять постепенно после аппликации начальной дозы препарата Фендивия™ до тех пор, пока его обезболивающее действие не стабилизируется.

Подбор дозы и поддерживающая терапия

Трансдермальный пластырь следует заменять новым через каждые 72 ч. Доза подбирается индивидуально до достижения необходимого уровня обезболивания. Если через 48–72 ч после аппликации начальной дозы происходит существенное снижение обезболивающего эффекта, то замена пластыря может потребоваться через 48 ч. Доза 12,5 мкг/ч обычно является достаточной для подбора дозы в нижнем диапазоне дозировок. Если обезболивание оказалось недостаточным к концу периода действия первой аппликации, то дозу можно увеличивать через 3 дня до тех пор, пока не будет получен нужный эффект.

Обычно за один раз доза увеличивается на 12,5 или 25 мкг/ч, однако необходимо учитывать состояние пациента и потребность в дополнительном обезболивании. Для достижения дозы более 100 мкг/ч можно одновременно использовать несколько пластырей. При возникновении «прорывающихся» болей пациентам периодически могут требоваться дополнительные дозы анальгетиков короткого действия. Если доза препарата Фендивия™ превышает 300 мкг/ч, следует рассмотреть возможность применения дополнительных или альтернативных методов обезболивания или альтернативных способов введения опиоидных анальгетиков.

При переходе с длительного лечения морфином на трансдермальное введение фентанила может возникать



ТТС 100 мкг/ч, пак. термосвар. 1, пач. картон. 5
Фендивия™

синдром отмены, несмотря на адекватное обезболивающее действие. При появлении синдрома отмены рекомендуется введение пациентам морфина короткого действия в низких дозах.

Прекращение лечения препаратом Фендивия™

Если необходимо прервать применение трансдермального пластыря, то замену на любые другие опиоиды следует проводить постепенно, начиная с низкой дозы и медленно ее повышая. Это связано с тем, что содержание фентанила в сыворотке крови после удаления пластыря снижается постепенно; для снижения концентрации фентанила в сыворотке крови на 50% требуется, по меньшей мере, 17 ч. Существует общее правило: отмена обезболивания опиоидными средствами должна проводиться постепенно, чтобы не допустить появления синдрома отмены (тошнота, рвота, диарея, беспокойство и мышечный тремор).

Применение у детей. Применение трансдермального пластыря Фендивия™ для лечения детей не рекомендуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Для описания частоты нежелательных эффектов используются следующие термины: 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.

Наиболее опасным побочным действием является угнетение дыхания.

Психические расстройства: очень часто — сонливость; часто — седация, спутанность сознания, депрессия, беспокойство, нервозность, галлюцинации, нервная анорексия; нечасто — эйфория, амнезия, бессонница, ажитация; очень редко — бред, астения, половая дисфункция.

Со стороны нервной системы: очень часто — гиперсомния, головная боль, головокружение; часто — непроизвольные мышечные сокращения, гипестезия; нечасто — тремор, парестезия, расстройства речи; очень редко — атаксия, миоклонические судороги.

Расстройства функций глаз: редко — амблиопия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — ощущение сердцебиения; нечасто — брадикардия, тахикардия, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия; редко —аритмия, вазодилатация.

Со стороны дыхательной системы: часто — зевота, ринит; нечасто — диспноэ, гиповентиляция; очень редко — угнетение дыхания (в т.ч. дыхательная недостаточность, апноэ и брадипноэ), кровохарканье, обструктивное поражение легких, фарингит, ларингоспазм.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота, рвота, запор; часто — боли в области живота, ксеростомия, диспепсия; нечасто — диарея; редко — икота; очень редко — кишечная непроходимость, болезненный метеоризм.

Со стороны иммунной системы: нечасто — зуд; очень редко — анафи-

лактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции, сыпь.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — потливость, зуд; часто — кожная реакция в месте аппликации (изменение внешнего вида кожи, шелушение, экссудация, петехиальная эрозия, микротрещины, струп); нечасто — сыпь, эритема.

Сыпь, эритема и зуд в месте аппликации в большинстве случаев исчезают в течение одного дня после снятия пластыря.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: нечасто — задержка мочи, инфекции мочевыводящих путей; очень редко — олигурия, боли в мочевом пузыре, спазм мочеточников.

Общие расстройства: редко — отек, чувство холода.

Другие побочные действия: нечасто — конъюнктивит, усталость, недомогание, гриппоподобные симптомы.

При длительном приеме фентанила могут развиться толерантность, физическая и психическая зависимость, кратковременная ригидность мышц (в т.ч. грудных). При замене ранее прописанных опиоидных анальгетиков на трансдермальный пластырь, содержащий фентанил, или в случае внезапного прекращения терапии может развиваться синдром отмены, включающий, например тошноту, рвоту, диарею, беспокойство и дрожь.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Должен быть исключен одновременный прием производных барбитуровой кислоты, т.к. они могут усилить угнетение дыхания, вызываемое фентанилом.

Сопутствующий прием других средств, подавляющих ЦНС, включая опиоиды, анксиолитики, транквилизаторы, гипнотические средства, общие анестетики, производные фенотиазина, миорелаксанты, антигистаминные препараты с седативным действием, алкоголь может вызывать аддитивные седативные эффекты; может возникнуть гиповентиляция, гипотония, глубокая седация или кома. Следовательно, прием любого из вышеуказанных средств требует наблюдения за пациентом.

Закись азота усиливает мышечную ригидность; эффект снижает бупренорфин.

Ингибиторы МАО повышают эффект наркотических анальгетиков, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью. Поэтому не следует принимать фентанил в течение всего периода применения ингибиторов МАО, а также в течение 14 дней после их отмены.

Фентанил обладает высоким клиренсом, он быстро и в значительной степени метаболизируется, в основном с помощью цитохрома CYP3A4.

Одновременный прием сильных ингибиторов CYP3A4 (например ритонавира, кетоконазола, итраконазола, антибиотиков группы макролидов) с фентанилом, применяемым трансдермально, может привести к увеличению концентраций фентанила в плазме. Это может усилить или продлить как терапевтическое действие, так и побочные реакции, которые могут вызвать тяжелое угнетение дыхания. В таких ситуациях необходим интенсивный уход и более внимательное наблюдение за больным. Комбинированный прием ритонавира или другого сильнодействующего ингибитора CYP3A4 с трансдермальным введением фентанила не рекомендуется, если не проводится тщательное наблюдение за пациентом.

Усиливает эффект гипотензивных ЛС.

Бупренорфин, налбуфин, пентазоцин, налоксон, налтрексон снижают анальгетический эффект фентанила, устраняют его угнетающее влияние на дыхательный центр и могут индуцировать синдром отмены у пациентов с зависимостью от опиоидов.

Необходимо уменьшить дозу фентанила при одновременном примене-

нии с инсулином, ГКС и гипотензивными препаратами.

Миорелаксанты предотвращают или устраняют мышечную ригидность; миорелаксанты с ваголитической активностью (в т.ч. панкурония бромид) снижают риск брадикардии и артериальной гипотензии (особенно на фоне применения бета-адреноблокаторов и вазодилататоров) и могут увеличивать риск тахикардии и артериальной гипертензии; миорелаксанты, не обладающие ваголитической активностью (в т.ч. сукцинилхолин), не снижают риск брадикардии и артериальной гипотензии (особенно на фоне отягощенного кардиологического анамнеза) и увеличивают риск тяжелых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* заторможенность, коматозное состояние, угнетение дыхательного центра с дыханием Чейна-Стокса и/или цианозом. Другими симптомами могут быть гипотермия, снижение мышечного тонуса, брадикардия, артериальная гипотензия. Признаками токсичности являются — глубокая седация, атаксия, миоз, конвульсии и угнетение дыхания (является главным симптомом).

Лечение: удаление пластыря, введение специфического антагониста — налоксона, физическое или вербальное воздействие на пациента; симптоматическая и поддерживающая жизненно важные функции терапия (в т.ч. введение миорелаксантов и искусственная вентиляция легких, при брадикардии — введение атропина, при выраженном снижении АД — восполнение объема циркулирующей крови).

Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 0,4–2 мг налоксона в/в. При необходимости, можно давать такую же дозу каждые 2–3 мин или назначить длительное введение 2 мг препарата, растворенного в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы (0,004 мг/мл). Скорость введения следует корректировать с учетом предыдущих болюсных вливаний и индивидуальной реакции пациента. Если в/в введение невозможно, то налоксон может быть назначен внутримышечно или подкожно. После внутримышечного или подкожного введения налоксона начало действия будет более медленным по сравнению с в/в введением. В/м введение дает более пролонгированный эффект, чем внутривенное введение. Угнетение дыхания вследствие передозировки может сохраняться более продолжительно, чем эффект от антагониста опиоидов. Снятие обезболивающего эффекта может привести к увеличению острой боли и высвобождению катехоламинов. При необходимости следует проводить лечение пациента в отделении интенсивной терапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат следует использовать как часть комплексного лечения боли у пациентов при условии адекватной медицинской, социальной и психологической оценки их состояния.

После проявления тяжелых побочных эффектов пациент должен находиться под наблюдением в течение 24 ч после удаления трансдермального пластыря, содержащего фентанил, в связи с длительным периодом полувыведения фентанила.

Как неиспользованные, так и использованные трансдермальные пластыри, содержащие фентанил, должны храниться в недоступных для детей местах.

Трансдермальные пластыри не следует разделять или разрезать на части, т.к. не было установлено качество, эффективность и безопасность пластыря, разделенного на части.

Угнетение дыхания. Как и в случае других сильнодействующих опиоидов, при использовании трансдерма-

льного пластыря, содержащего фентанил, у некоторых пациентов возможно развитие угнетения дыхания, и в связи с этим больные должны находиться под наблюдением. Угнетение дыхания может сохраняться после удаления пластыря. Частота проявления угнетения дыхания увеличивается при повышении дозы фентанила. Нейротропные препараты могут усилить эффект угнетения дыхания (см. «Взаимодействие»). Пациентам с имеющимися симптомами угнетения дыхания фентанил следует назначать с особой осторожностью и только в малых дозах.

Если пациенту предстоит пройти процедуры, которые полностью снимают чувство боли (например. регионарная аналгезия), целесообразно предусмотреть возможность развития угнетения дыхания. До проведения данных процедур следует снизить дозировку фентанила или заменить его препаратом опиоидного ряда быстрого или короткого действия.

Хронические заболевания легких. У больных хроническими обструктивными или другими заболеваниями легких фентанил может вызывать более опасные побочные эффекты. У таких пациентов опиоиды могут снижать дыхательную функцию и повышать сопротивление в дыхательных путях.

Лекарственная зависимость. При регулярном введении опиоидов могут развиваться толерантность, физическая и психическая зависимость, однако они редко встречаются при лечении боли, связанной с опухолями.

Повышение внутричерепного давления. Препарат Фендивия™ следует с осторожностью использовать у пациентов, которые могут быть особенно чувствительны к повышению содержания CO_2. Такими пациентами являются те, у которых отмечалось повышение внутричерепного давления, нарушение сознания или кома. Фентанил следует с осторожностью назначать пациентам с диагностированной опухолью головного мозга.

Заболевания сердца. Фентанил может вызывать брадикардию. Следовательно, пациентам с брадиаритмией препарат Фендивия™ должен назначаться с осторожностью.

Опиоиды могут вызывать артериальную гипотензию, особенно у пациентов с гиповолемией. Поэтому необходимо принимать меры предосторожности при лечении больных с артериальной гипотензией и/или гиповолемией.

Нарушение функции печени. Фентанил метаболизируется в печени, таким образом, у больных с заболеваниями печени возможна замедленная элиминация. Пациенты с нарушениями функции печени должны находиться под наблюдением, и при необходимости дозу препарата для таких пациентов следует снижать.

Нарушение функции почек. Менее 10% фентанила выделяется почками в неизмененном виде, и, в отличие от морфина, не существует активных метаболитов, выделяющихся почками. Данные, полученные при в/в введении фентанила пациентам с почечной недостаточностью, говорят о том, что при диализе объем распределения фентанила может изменяться. Это может влиять на сывороточные концентрации препарата. Если пациенты с нарушенной функцией почек получают фентанил трансдермально, они должны тщательно наблюдаться на наличие признаков токсичности фентанила, и при необходимости дозу препарата для таких пациентов следует снижать.

Применение у пациентов с повышенной температурой тела/находящихся под воздействием внешних источников тепла

Пациентам с повышенной температурой тела требуется особо тщательное наблюдение для выявления побочных эффектов опиоидов и, при необходимости, коррекция дозиров-

ки фентанила. Также пациентам нужно советовать избегать воздействия на места аппликации трансдермального пластыря, содержащего фентанил, прямых внешних источников тепла, таких как грелки, бутылки с горячей водой, одеяла с подогревом, нагревательные лампы, горячие ванны, джакузи, т.к. есть вероятность температурозависимого повышения высвобождения фентанила из пластыря.

Перед посещением сауны трансдермальный пластырь всегда должен быть снят с кожи. Прием сауны возможен только при замене трансдермального пластыря (с промежутками в 72 ч). Новый пластырь должен накладываться на холодный и абсолютно сухой участок кожи.

Применение у пациентов пожилого возраста. Результаты исследований по внутривенному применению фентанила показывают, что у пожилых пациентов снижается клиренс, увеличивается период полувыведения и чувствительность к препарату в сравнении с молодыми пациентами. Пожилых пациентов следует тщательно наблюдать на наличие признаков токсичности фентанила, и, при необходимости, снижать дозу препарата.

Применение у истощенных и ослабленных пациентов. В связи с тем, что у истощенных и ослабленных пациентов снижается клиренс и увеличивается период полувыведения фентанила, такие пациенты нуждаются в тщательном наблюдении для выявления симптомов возможной передозировки фентанила, и, при необходимости, им следует снижать дозу препарата.

Следует учитывать возможность развития миоклонических судорог. При лечении больных миастенией гравис следует принимать меры предосторожности.

Удаление ТТС. Даже после использования в трансдермальных пластырях остаются большие количества фентанила. С целью безопасности и экологической чистоты использованные трансдермальные пластыри, также как и неиспользованные пластыри, должны быть удалены. Использованные трансдермальные пластыри следует сложить липкими поверхностями внутрь, чтобы высвобождающая мембрана оказалась полностью закрытой, и вернуть медицинскому или фармацевтическому персоналу. Неиспользованные трансдермальные пластыри следует вернуть медицинскому или фармацевтическому персоналу.

Влияние на способность управлять транспортным средством или оборудованием. Трансдермальные пластыри, содержащие фентанил, могут оказывать влияние на психические и/или физические функции, необходимые для выполнения потенциально опасной работы, такой как управление транспортным средством или работа с техникой. Главным образом, это возможно в начале лечения, а также при любом изменении дозировки.

Пациенты должны проконсультироваться со своим лечащим врачом, разрешено ли им управлять транспортным средством или оборудованием.

В период лечения необходимо воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Не рекомендуется употребление алкоголя.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Трансдермальная терапевтическая система, 12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч:* в пакетах термосвариваемых, состоящих из бумаги, алюминия и полиакрилонитрила (ПАН) по 1 шт.; в пачке картонной 5 пакетов.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту. Относится к списку II наркотических препаратов.

Фентанил* (Fentanyl*)

Синонимы

Фендивия™: ТТС *(Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)* 277

ФЕРИНЖЕКТ® (FERINJECT®)

Железа карбоксимальтозат *145*

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

СОСТАВ

Раствор для внутривенного введения . . . . . 1 мл

активное вещество:
железа карбоксимальтозат. . . . . 156–208 мг (эквивалентно содержанию железа 50 мг)

вспомогательные вещества: натрия гидроксид/хлористоводородная кислота — до pH 5,0–7,0; вода для инъекций — до 1 мл

Феринжект® поставляется как недекстрановый (не содержащий декстран препарат)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Непрозрачный раствор темно-коричневого цвета.

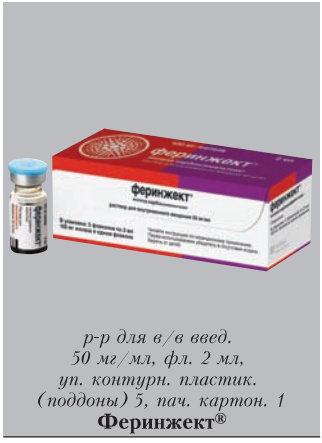
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит железа, противоанемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Феринжект®, раствор для в/в введения, содержит трехвалентное железо в стабильной форме в виде комплекса железа, состоящего из многоядерного железогидроксидного ядра с углеводным лигандом. Из-за высокой стабильности комплекса существует только очень небольшое количество слабо связанного железа (также называемого лабильным или свободным железом). Комплекс создан, чтобы обеспечить контролируемый источник утилизируемого железа для транспортирующих железо и депонирующих железо белков организма (трансферрин и ферритин соответственно). Клинические исследования показали, что гематологический ответ и заполнение депо железа происходит быстрее после в/в введения препарата Феринжект® по сравнению с принимаемыми внутрь аналогами.

Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показало, что утилизация эритроцитами ^{59}Fe и ^{52}Fe из радиоактивно меченного препарата Феринжект® варьировала от 61 до 99%. После 24 дней у пациентов с дефицитом железа отмечалась утилизация радиоактивно меченного железа от 91 до 99%, и у пациентов с анемией почечного генеза утилизация радиоактивно меченного железа составляла от 61 до 84%.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. С помощью ПЭТ было показано, что ^{59}Fe и ^{52}Fe из препарата Феринжект® быстро выводились из крови и перемещались в костный мозг, а также депонировались в печени и селезенке.

После однократного введения препарата в дозе от 100 до 1000 мг железа у пациентов с дефицитом железа C_{max} сывороточного железа от 37 до 333



р-р для в/в введ. 50 мг/мл, фл. 2 мл, уп. контурн. пластик. (поддоны) 5, пач. картон. 1
Феринжект®

мкг/мл достигалась спустя 15 мин — 1,21 ч после инъекции соответственно. V_d центральной камеры соответствует объему плазмы (около 3 л).

Железо после инъекции или инфузии быстро выводилось из плазмы, $T_{1/2}$ варьировал от 7 до 12 ч, среднее время нахождения препарата составляло 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.

р-р для в/в введ. 50 мг/мл, фл. 10 мл, пач. картон. 1
Феринжект®

1 мл препарата содержит до 5,5 мг натрия. Это необходимо учитывать для пациентов с натрий-контролируемой диетой. Применение препарата Феринжект® не исследовалось у детей.

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 триместрах.

Имеется лишь небольшой опыт применению 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® может вводиться в/в капельно в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (до 20 мг 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® необходимо 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® может 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 бóльшую 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 и ее нельзя превышать.

Применение препарата при хроническом заболевании почек, требующем проведения гемодиализа. Нельзя превышать максимальную суточную дозу в 200 мг у пациентов с хроническим заболеванием почек, требующим 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 клинических 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 Феринжект® наиболее часто встречались следующие серьезные побочные эффекты:[1].

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.

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	Анафилактоидные 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	–

Ф

Система или орган	Частота			
	Очень часто (≥1/10)	Часто (≥1/100, <1/10)	Нечасто (≥1/1000, <1/100)	Редко (≥1/10000, <1/1000)
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).

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 сыворотки и процент насыщения трансферрина, может помочь в диагностике чрезмерного отложения железа в организме. Если аккумуляция железа проявляет угрозу по стандартной медицинской практике, может быть рассмотрено использование хелатирующего средства для связывания железа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат не должен применяться для в/м или п/к введения.

Каждый флакон препарата Феринжект® предназначен только для однократного 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 анафилактоидные 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 раздражение кожи и возможное длительное окрашивание тканей в месте введе-

ния в коричневый 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 (I тип , Европейская Фармакопея), герметично укупоренных хлорбутиловыми резиновыми пробками и обжатых алюминиевыми колпачками с пластиковыми вставками типа *Flip off*, по 2 или 10 мл; 1 фл. по 2 или 10 мл в картонной пачке, 2 фл. по 10 мл в пластиковом поддоне-держателе в картонной пачке, 5 фл. по 2 мл или 10 мл в пластиковом поддоне-держателе в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ФЕРРУМ ЛЕК® (FERRUM LEK®)

Железа (III) гидроксид полимальтозат
Железа (III) гидроксид декстран *145*

Сандоз ЗАО (Россия)

СОСТАВ

Таблетки жевательные . . . . 1 табл.
активное вещество:
железа (III) гидроксид полимальтозат . . . . . 400 мг
(в пересчете на железо — 100 мг)
вспомогательные вещества: макрогол 6000; аспартам; ароматизатор шоколадный; тальк; декстраты

Сироп . . . . . 5 мл (1 мерная ложка)
активное вещество:
железа (III) гидроксид полимальтозат . . . . . 200 мг
(в пересчете на железо — 50 мг)
вспомогательные вещества: сахароза; сорбитол (раствор); метилпарагидроксибензоат; пропилпарагидроксибензоат; этанол; ароматизатор кремовый; натрия гидроксид; вода.

Раствор для внутримышечного введения . . . . . 1 амп. (2 мл)
активное вещество:
железо (III) в виде комплекса железа (III) гидроксида с декстраном . . . . . 100 мг
вспомогательные вещества: вода для инъекций
Примечание. Для доведения значения pH раствора используют натрия гидроксид в виде 6 М раствора или кислоту хлористоводородную концентрированную

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки жевательные:* круглые плоские таблетки, темно-коричневого цвета с вкраплениями светло-коричневого цвета, с фаской.

Сироп: прозрачный раствор коричневого цвета.

Раствор для внутримышечного введения: коричневый непрозрачный раствор практически без видимых частиц.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит железа, противоанемическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. *Таблетки. Сироп.* Молекулярная масса комплекса настолько велика — около 50 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 вса-

сывания. Железосвязывающие белки, находящиеся на поверхности кишечного эпителия, поглощают железо (III) из комплекса посредством конкурентного 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 полимальтоза не 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 состав 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 приблизительно составляет 1 мг железа в

табл. жев. 100 мг, стрип 10, пач. картон. 5 П N012698/01
Феррум Лек®

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 гидроксида 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, гемосидероз);
- нарушение механизмов утилизации железа (свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия, талассемия);
- анемии, не связанные с дефицитом железа (например гемолитическая, мегалобластная, вызванная недостатком цианокобаламина).

Для таблеток жевательных дополнительно:

- детский возраст до 12 лет.

Для сиропа дополнительно:

редкие наследственные формы непереносимости фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция и сахарозо-изомальтазная недостаточность (т.к. препарат содержит сахарозу и сорбитол).

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: сахарный диабет (для сиропа); бронхиальная астма; хронический полиартрит; сердечно-сосудистая недостаточность; низкая способность связывать железо и/или дефицит фолиевой кислоты; детский возраст (до 4 мес — для раствора для в/м введения).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Таблетки. Сироп.* В ходе контролируемых исследований у беременных 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 применение препарата возможно 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 ($\frac{1}{2}$ мерной 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 составляет 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

Железодефицитная 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

	Форма препарата	Железодефицитная 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)	–
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 амп. 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 × 0,07 × 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) × 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			
	Hb 60 г/л	Hb 75 г/л	Hb 90 г/л	Hb 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 амп. 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 × 200 или необходимое число ампул Феррум Лек® = число потерянных единиц крови × 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) × (расчетный уровень гемоглобина (г/л) – реальный уровень гемоглобина (г/л) × 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 железа/кг/сут).

Взрослым: 1–2 амп. Феррум Лек® (100–200 мг железа), в зависимости от уровня гемоглобина.

Максимальные суточные дозы

Детям: 0,14 мл/кг/сут (7 мг железа/кг/сут).

Взрослым: 4 мл (2 амп.) в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Таблетки. Сироп.* Отмечавшиеся побочные эффекты были в основном слабыми и преходящими.

По данным ВОЗ, нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), не-

часто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна — по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Со стороны ЖКТ: очень редко — боль в области живота, тошнота, запор, диарея, диспепсия, рвота, изменение цвета фекалий (обусловлено выведением не всосавшегося железа, не имеет клинического значения).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень редко — крапивница, сыпь, зуд кожных покровов.

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.

Одновременное применение с парентеральными препаратами железа и другими пероральными препаратами железа (III) гидроксид полимальтозата не рекомендуется вследствие выраженного ингибирования абсорбции поступающего перорально железа.

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 назначение 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.

При применении препарата Феррум Лек® стул может окрашиваться в темный цвет, что не имеет какой-либо клинической значимости. 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.

Уведомление для пациентов с фенилкетонурией: препарат Феррум Лек® содержит аспартам (Е951), являющийся источником фенилаланина, в количестве, эквивалентном 1,5 мг на таблетку.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы,

требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Препарат не оказывает влияния на способности 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 ампул 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 препарата возможно выпадение осадка, использование таких ампул недопустимо.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки жевательные, 100 мг.* По 10 табл. в стрипе или блистере; по 3, 5 или 9 стрипов в пачке картонной.

Сироп, 50 мг/5 мл. По 100 мл сиропа во флаконах темного стекла с кольцевой меткой, укупоренные металлической навинчивающейся крышкой с контрольным кольцом первого вскрытия и ПЭ прокладкой внутри.; по 1 фл. вместе с мерной ложкой с кольцевыми отметками в полости на 2,5 мл и 5 мл («2,5 СС» и «5 СС»), отметкой максимального наполнения 6 мл («6 СС») на ручке ложки в пачке картонной.

Раствор для внутримышечного введения, 50 мг/мл. По 2 мл в стеклянную ампулу (гидролитический класс I) с точкой надлома красного цвета. На верхней части ампулы — кольцо красного цвета. По 5 или 10 амп. в открытом блистере из ПВХ или блистере из ПВХ, покрытом термолакированной пленкой; по 1 блистеру (по 5 амп.) или 5 блистеров (по 10 амп.) в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ФИЛАХРОМИН® ФС (PHILACHROMIN® FS)

Иматиниб*..... ....**145**

ЗАО «Ф-Синтез» (Россия)

СОСТАВ

Капсулы..... ..1 капс.

активное вещество:

иматиниба мезилат..... 59,75 мг
119,5 мг

(эквивалентно 50 или 100 мг иматиниба соответственно)

вспомогательные вещества: МКЦ — 46/92 мг; кросповидон — 7,5/15 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,75/1,5 мг; магния стеарат — 1/2 мг

капсула

корпус: титана диоксид — 2%; желатин — до 100%; *крышечка:* краситель индигокармин — 0,3%; титана диоксид — 1%, краситель железа оксид желтый — 1,7143%, желатин — до 100%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Капсулы, 50 мг:* твердые желатиновые, № 3; корпус белого цвета, крышечка — темно-зеленого.

Капсулы, 100 мг: твердые желатиновые, № 1; корпус белого цвета, крышечка — темно-зеленого.

Содержимое капсул: порошок или порошок с гранулами от белого до желтого с коричневатым оттенком цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоопухолевое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Иматиниб избирательно ингибирует фермент *Bcr-Abl*-тирозинкиназу, образующуюся при слиянии участка гена *Bcr (Breakpoint cluster region)* и протоонкогена *Abl (Abelson)* на клеточном уровне. Иматиниб селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, экспрессирующих *Bcr-Abl*-тирозинкиназу, а также незрелых лейкозных клеток при хроническом миелолейкозе с положительной филадельфийской хромосомой и при остром лимфобластном лейкозе. У больных хроническим миелолейкозом иматиниб селективно ингибирует *Bcr-Abl*-позитивные колонии, обладает противоопухолевой активностью при монотерапии.

Активация рецепторов к факторам роста тромбоцитов или *Abl*-фрагмента тирозинкиназы может быть причиной развития как миелодиспластических синдромлв/миелопролиферативных заболеваний (МДС/МПЗ), так и гиперэозинофильного синдрома и хронического эозинофильного лейкоза и выбухающей дерматофибросаркомы.

Активация *c-Kit*-рецептора тирозинкиназы и рецепторов к факторам роста тромбоцитов может лежать в основе патогенеза системного мастоцитоза.

Иматиниб ингибирует передачу сигнала в клетках и клеточную пролиферацию, возникающие в результате нарушения регуляции активности факторов роста тромбоцитов стволовых клеток, *c-Kit*-рецептора и *Abl*-фрагмента тирозинкиназы.

Иматиниб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО), экспрессирующих тирозинкиназу с мутацией *c-Kit*-рецептора.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* После приема внутрь биодоступность иматиниба составляет в среднем 98%. При приеме препарата с пищей с высоким содержанием жиров, в сравнении с приемом натощак, отмечается незначительное снижение степени всасывания и замедление скорости всасывания. Коэффициент вариации для показателя AUC составляет 40–60%.

капс. 100 мг, уп. контурн. яч. 12, пач. картон. 10
Филахромин® ФС

Распределение. Связывание с белками плазмы составляет около 95% (главным образом с альбумином и кислыми α-гликопротеинами, в незначительной степени — с липопротеинами).

Метаболизм. Иматиниб метаболизируется в основном в печени. Основным метаболитом иматиниба, циркулирующим в кровеносном русле, является N-деметилированное пиперазиновое производное, которое *in vitro* обладает фармакологической активностью, сходной с таковой исходного препарата.

Выведение. Иматиниб выводится преимущественно в виде метаболитов в течение 7 дней после приема одной дозы (кишечником — 68%, почками — 13%). В неизмененном виде выводится около

25% дозы (20% — кишечником и 5% — почками). $T_{1/2}$ иматиниба составляет около 18 ч. При применении повторных доз, назначаемых 1 раз в день, фармакокинетика иматиниба не изменяется. Значение C_{ss} превышает значение исходной концентрации в 1,5–2,5 раза.

Фармакокинетика в разных группах

Возраст старше 65 лет. У пациентов этой группы V_d незначительно увеличивается (на 12%). Значение клиренса иматиниба возрастает при увеличении массы тела пациента. Однако эти изменения не требуют коррекции дозы препарата в зависимости от массы тела и возраста пациента.

Дети. Как и у взрослых, у детей и подростков младше 18 лет происходит быстрое всасывание препарата после приема внутрь. Установлена кумуляция препарата после повторного приема.

Пол. Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола.

Фармакокинетика при нарушении функции экскреторных органов

При нарушении функции печени сывороточные концентрации иматиниба могут возрастать.

При применении иматиниба у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек (Cl креатинина >30 мл/мин) отмечается повышение экспозиции лекарственного препарата в плазме в 1,5–2 раза, соответствующее увеличению концентрации кислых α-гликопротеинов (основных белков плазмы, связывающихся с иматинибом). Корреляция между экспозицией препарата и тяжестью почечных нарушений не выявлена.

ПОКАЗАНИЯ

- впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз у детей и взрослых;
- положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз в хронической фазе при неудаче предшествующей терапии интерфероном-α или в фазе акселерации, или бластного криза у детей и взрослых;
- впервые диагностированный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) острый лимфобластный лейкоз у взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией;
- рецидивирующий или рефрактерный острый лимфобластный лейкоз, положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) у взрослых пациентов в качестве монотерапии;
- миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, связанные с генными перестройками рецептора фактора роста тромбоцитов, у взрослых пациентов;
- системный мастоцитоз у взрослых пациентов с отсутствием *D816V c-Kit*-мутации или неизвестным *c-Kit*-мутационным статусом;
- гиперэозинофильный синдром и/или хронический эозинофильный лейкоз у взрослых пациентов с позитивной или негативной аномальной *FIP1L1-PDGRF* α-тирозинкиназой;
- адъювантная терапия гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО), позитивных по *c-Kit (CD 117)* у взрослых пациентов;
- неоперабельные и/или метастатические злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), позитивные по *c-Kit (CD 117)* у взрослых пациентов;
- неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата;
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст до 2 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью, тяжелыми нарушениями функции почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности, а также при проведении регулярной процедуры гемодиализа.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В настоящее время данных по применению иматиниба у беременных женщин нет. Иматиниб оказывает токсическое воздействие на репродуктивную функцию, однако потенциальный риск для плода пока неизвестен.

Иматиниб не следует назначать в период беременности, за исключением тех случаев, когда это жизненно необходимо, при этом следует предупредить пациентку о наличии потенциального риска для плода. Женщинам детородного возраста во время терапии иматинибом следует применять эффективные методы контрацепции. Известно, что неизмененный иматиниб и/или его метаболиты в значительных количествах выделяются с молоком. Женщинам, принимающим Филахромин® ФС, следует отказаться от кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь,* во время приема пищи, запивая полным стаканом воды.

Дозы 400 и 600 мг/сут следует принимать в 1 прием, суточную дозу 800 мг следует разделить на 2 приема — по 400 мг утром и вечером.

Для пациентов (включая детей), которые не могут проглотить капсулу целиком, содержимое капсулы разводят водой или яблочным соком. Получившуюся суспензию следует принимать внутрь сразу после приготовления.

При хроническом миелолейкозе (ХМЛ) рекомендуемая доза Филахромина® ФС зависит от фазы заболевания.

В хроническую фазу ХМЛ доза для взрослых составляет 400 мг/сут; *в фазу акселерации и при бластном кризе* — 600 мг/сут. Препарат следует принимать 1 раз в сутки. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект. При отсутствии выраженных побочных эффектов и нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с лейкозом, возможно повышение дозы с 400 до 600 или 800 мг у пациентов в хронической фазе заболевания и с 600 до 800 мг/сут у пациентов в фазе акселерации и при бластном кризе. Такое повышение дозы может быть необходимо при прогрессировании ХМЛ (на любой стадии), при отсутствии удовлетворительного гематологического ответа после 3 мес лечения, цитогенетического ответа через 12 мес терапии или при утрате ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа.

Расчет режима дозирования у детей старше 2 лет основывается на площади поверхности тела (мг/м^2).

Детям с хронической фазой и фазой акселерации ХМЛ рекомендуется доза 340 мг/м^2/сут. Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата можно принимать одномоментно или разделить на 2 равных приема — утром и вечером.

Нет данных по применению препарата у детей младше 2 лет.

При остром лимфобластном лейкозе с (Ph+) рекомендуемая доза Филахромина® ФС составляет 600 мг/сут.

При МДС/МПЗ рекомендуемая доза Филахромина® ФС составляет 400 мг/сут.

При неоперабельных и/или метастатических ГИСО рекомендуемая доза Филахромина® ФС составляет 400 мг/сут. При отсутствии побочных эффектов препарата и недостаточном ответе возможно увеличение суточной дозы Филахромина® ФС с 400 до 600 или 800 мг.

Лечение Филахромином® ФС проводят до первых признаков прогрессирования заболевания.

При применении препарата в качестве *адъювантной терапии у пациентов с ГИСО* рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. Оптимальная длительность адъювантной терапии не установлена.

При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме рекомендуемая доза Филахромина® ФС составляет 800 мг/сут.

При гиперэозинофильном синдроме и/или хроническом эозинофильном лейкозе (ГЭС/ХЭЛ) у взрослых пациентов рекомендуемая доза Филахромина® ФС составляет 400 мг/сут.

У пациентов с ГЭС/ХЭЛ, обусловленных аномальной *FIP1L1-PDGFR* α-тирозинкиназой, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг/сут. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение суточной дозы до 400 мг. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

При системном мастоцитозе при отсутствии *D816V c-Kit*-мутации рекомендуемая доза Филахромина® ФС составляет 400 мг/сут. При неизвестном мутационном статусе и недостаточной эффективности предыдущей терапии рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут.

При системном мастоцитозе, обусловленном аномальной *FIP1L1-PDGFR* α-тирозинкиназой, образующейся в результате слияния генов *Fip like1* и *PDGFR*, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг/сут. Увеличение дозы со 100 до 400 мг может быть рассмотрено при недостаточной эффективности и отсутствии побочных эффектов.

Пациенты с нарушением функции печени. Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, пациентам с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени препарат следует назначать в минимальной суточной дозе — 400 мг. При развитии нежелательных токсических эффектов дозу препарата необходимо уменьшить. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью препарат следует назначать с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек. Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек лечение следует начинать с минимальной эффективной дозы — 400 мг 1 раз в сутки.

Хотя опыт применения иматиниба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или при проведении регулярной процедуры гемодиализа ограничен, у данной категории пациентов терапию препаратом также можно начинать с дозы 400 мг 1 раз в сутки. При плохой переносимости терапии иматинибом начальная доза препарата может быть снижена, при недостаточной эффективности — увеличена.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования препарата.

Коррекция режима дозирования при развитии негематологических побочных эффектов препарата

Лечение должно быть приостановлено при развитии любого серьезного негематологического побочного эффекта, связанного с приемом препарата, до разрешения ситуации. Затем лечение может быть возобновлено, в зависимости от тяжести наблюдавшегося серьезного побочного эффекта.

При увеличении концентрации билирубина и активности трансаминаз печени в сыворотке крови в 3 и в 5 раз выше ВГН соответственно лечение препаратом следует временно приостановить до снижения концен-

трации билирубина до значения менее 1,5 × ВГН и активности трансаминаз печени до значения менее 2,5 × ВГН. Терапию Филахромином® ФС следует возобновить с уменьшенной суточной дозы: у взрослых дозу уменьшают с 400 до 300 мг/сут или с 600 до 400 мг/сут, или с 800 до 600 мг/сут; у детей — с 340 до 260 мг/м^2/сут.

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных побочных эффектов со стороны системы кроветворения (тяжелые тромбоцитопения, нейтропения)

При возникновении нейтропении и тромбоцитопении требуется временная отмена препарата или уменьшение его дозы, в зависимости от степени выраженности этих побочных эффектов. Рекомендации по уменьшению дозы в соответствии с развитием нейтропении и тромбоцитопении представлены в таблице.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В развернутой стадии ХМЛ или ГИСО бо-

Таблица

Показания для применения	Динамика числа нейтрофилов и тромбоцитов в крови	Коррекция режима дозирования
Системный мастоцитоз (СМ) и ГЭС/ХЭЛ, обусловленные аномальной *FIP1L1-PDGFR* α-тирозинкиназой (начальная доза Филахромина® ФС — 100 мг)	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50000/мкл	1.Отменить Филахромин® ФС до восстановления абсолютного числа нейтрофилов ≥1500/мкл и тромбоцитов ≥75000/мкл
		2. Возобновить лечение Филахромином®ФС в дозе, применяемой до прерывания терапии
Хроническая фаза ХМЛ у детей и взрослых, злокачественные ГИСО, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная доза Филахромина® ФС для взрослых — 400 мг, для детей — 340 мг/м^2)	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50000/мкл	1. Отменить Филахромин® ФС до восстановления абсолютного числа нейтрофилов ≥1500/мкл и тромбоцитов ≥75000/мкл
		2. Возобновить лечение Филахромином® ФС в дозе, применяемой до прерывания терапии
	В случае повторного снижения числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50000/мкл	Следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение Филахромином® ФС в уменьшенной дозе 300 мг (у детей — 260 мг/м^2)
Фаза акселерации и бластного криза ХМЛ у детей и взрослых и при Ph+ остром лимфобластном лейкозе у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых — 400 мг, для детей — 340 мг/м^2)	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <500/мкл и/или числа тромбоцитов <10000/мкл после одного и более месяцев лечения	1. Проверить, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга)
		2. Если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить дозу Филахромина® ФС до 400 мг (у детей — 260 мг/м^2)
		3. Если цитопения сохраняется в течение 2 нед, уменьшить дозу до 300 мг (у детей — 200 мг/м^2)
		4. Если цитопения сохраняется в течение 4 нед и ее связь с лейкозом не подтверждена, необходимо отменить Филахромин® ФС до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥1000/мкл и тромбоцитов ≥20000/мкл; затем возобновить лечение Филахромином® ФС в дозе 300 мг (у детей — 260 мг/м^2)

Показания для применения	Динамика числа нейтрофилов и тромбоцитов в крови	Коррекция режима дозирования
Неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома (начальная доза Филахромина® ФС – 800 мг)	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50000/мкл	1.Отменить Филахромин® ФС до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥1500/мкл и тромбоцитов ≥75000/мкл
		2. Возобновить лечение Филахромином® ФС в дозе 600 мг
	В случае повторного снижения числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50000/мкл	Следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение Филахромином® ФС в уменьшенной дозе – 400 мг

льные могут иметь множественные сопутствующие нарушения, затрудняющие оценку побочных действий иматиниба из-за целого ряда симптомов, связанных с сопутствующими заболеваниями, их прогрессированием и приемом различных лекарственных препаратов.

Известно, что ежедневный длительный прием иматиниба внутрь у взрослых и детей с ХМЛ в целом переносится хорошо. У большинства пациентов на определенном этапе лечения возможны побочные эффекты легко или умеренно выраженные.

Побочные эффекты сходны у пациентов, получающих иматиниб по различным показаниям.

У пациентов со злокачественными ГИСО реже отмечается миелосупрессия, а внутриопухолевые кровотечения характерны только для данной группы. Частота развития побочных эффектов и общая частота побочных эффектов различной степени тяжести сходны у пациентов, получающих терапию иматинибом в дозе 400 и 800 мг/сут.

Наиболее частые побочные эффекты, связанные с приемом препарата, — проходящие легкая тошнота, рвота, диарея, абдоминальные боли, повышенная утомляемость, миалгии и мышечные судороги, сыпь, периферические отеки, преимущественно в периорбитальной области и нижних конечностях. Все эти явления легко купируются. Сочетанные побочные действия, такие как плевральный выпот, асцит, отек легких и быстрая прибавка массы тела с периферическими отеками или без них могут быть в целом квалифицированы как задержка жидкости. Для устранения вышеуказанных побочных эффектов необходимо на время прекратить терапию иматинибом, назначить диуретические средства. В некоторых случаях эти явления могут достигать степени серьезных и даже угрожающих жизни.

Побочные действия, зарегистрированные чаще, чем единичные наблюдения, перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения. Определение частоты: очень часто (>10%); часто (от >1% и <10%); нечасто (>0,1% и <1%); редко (>0,01% и <0,1%); очень редко (<0,01%), включая отдельные сообщения.

Инфекционные заболевания: нечасто — простой герпес, опоясывающий герпес, пневмония[1], инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной клетчатки, грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис; редко — микозы.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): редко — синдром распада опухоли.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто —

нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто — панцитопения, фебрильная нейтропения; нечасто — тромбоцитопения, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения, эозинофилия, лимфаденопатия; редко — гемолитическая анемия.

Нарушения обмена веществ и питания: часто — анорексия; нечасто — гипокалиемия, повышенный аппетит или снижение аппетита, подагра, гипофосфатемия, дегидратация, гиперурикемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гипергликемия; редко — гиперкалиемия, гипомагниемия.

Нарушения психики: часто — бессонница; нечасто — депрессия, тревога, снижение либидо; редко — спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто — головная боль[2]; часто — головокружение, нарушение вкуса, парестезии, гипестезия; нечасто — мигрень, сонливость, обморок, периферическая нейропатия, нарушение памяти, ишиас, синдром беспокойных ног (синдром Виттмаака-Экбома), тремор, геморрагический инсульт, отек мозга; редко — повышение ВЧД, судороги, неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа зрения: часто — отек век, конъюнктивит, повышение слезоотделения, затуманивание зрения, кровоизлияние под конъюнктиву, сухость конъюнктивы; нечасто — раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, макулярный отек, папиллярный отек, ретинальные кровоизлияния, блефарит; редко — катаракта, глаукома, отек диска зрительного нерва, кровоизлияния в стекловидное тело.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто — головокружение, шум в ушах, потеря слуха, вертиго.

Нарушения со стороны сердца: нечасто — сердцебиение, застойная сердечная недостаточность[3], отек легких, тахикардия, нарушение проницаемости капилляров, повышение АД, понижение АД, приливы крови к лицу[4], тромбозы/эмболии; редко — аритмии, мерцательная аритмия, фибрилляция предсердий, внезапная остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардиальный выпот, перикардит, тампонада сердца.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто — кровоизлияния[4]; редко — гематомы, похолодание конечностей, синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения: часто — носовое кровотечение, одышка, кашель; нечасто — плевральный выпот[5], боли в глотке или гортани, фарингит, острая дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония; редко — плевральная боль, легочный фиброз, плеврит, легочная гипертензия, легочное кровотечение.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота, рвота, диарея, диспепсия, рефлюкс-эзофагит, боли в животе[6]; часто — вздутие живота, метеоризм, запор, изъязвление слизистой оболочки полости рта, стоматит, сухость во рту, гастрит, панкреатит; нечасто — отрыжка, желудочно-кишечные кровотечения[7], некроз опухоли, хейлит, асцит, язва желудка, дисфагия, мелена, панкреатит, дивертикулит; редко — колит, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, воспаление кишечника, дивертикулит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — повышение активности печеночных ферментов; нечасто — желтуха, гепатит, гипербилирубинемия; редко — печеночная недостаточность[9], некроз печени[9].

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — периорбитальный отек, дерматит, экзема, кожная сыпь; часто — отечность лица, отечность век, зуд, эритема, сухость

кожи, алопеция, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации; нечасто — петехии, кровоподтеки, повышенное потоотделение, крапивница, экхимозы, легкое образование гематом, уртикария, повреждение ногтей, пурпура, гипотрихоз, гиперпигментация/гипопигментация кожи, фолликулит, псориаз, эксфолиативный дерматит, буллезная сыпь; редко — острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), ангионевротический отек, изменение цвета ногтей, мультиформная эритема, лейкокластический васкулит, везикулярная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантемный пустулез, лихеноидный кератоз, красный плоский лишай; очень редко — токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: очень часто — мышечные спазмы и судороги, мышечно-скелетные боли, включая миалгии, артралгии, боль в костях[8]; часто — отечность в области суставов; нечасто — ишиалгия, скованность мышц и суставов; редко — мышечная слабость, артрит, острый некроз скелетных мышц (рабдомиолиз), миопатия, аваскулярный некроз головки бедренной кости.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — почечная недостаточность, боль в области почек, частое мочеиспускание, гематурия, острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной и эндокринной систем: нечасто — гинекомастия, увеличение молочных желез, боль в сосках, отек мошонки, снижение потенции, эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция, меноррагия, нарушение менструального цикла; очень редко — у женщин кровотечение из кисты яичника.

Общие расстройства: очень часто — задержка жидкости и отеки, повышенная утомляемость; часто — слабость, повышение температуры тела, озноб, дрожь, анасарка; нечасто — общее недомогание, боль в груди.

Прочие: очень часто — увеличение массы тела; часто — снижение массы тела; нечасто — повышение активности щелочной фосфатазы, КФК, ЛДГ и концентрации креатинина в сыворотке крови; редко — повышение активности амилазы в плазме крови; очень редко — анафилактический шок.

[1] Пневмония наиболее часто отмечается у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО.

[2] Головная боль наиболее часто отмечается у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими ГИСО.

[3] Побочные явления со стороны сердца, включая застойную сердечную недостаточность, чаще отмечаются у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с больными с ХМЛ в хронической фазе.

[4] Приливы наиболее часто отмечаются у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО; кровотечения (гематомы, геморрагии) наиболее часто отмечаются у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО.

[5] Плевральный выпот чаще отмечается у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с больными с ХМЛ в хронической фазе.

[6/7] Боль в животе и желудочно-кишечные кровотечения наиболее часто отмечаются у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО.

[8] Мышечно-скелетные боли, включая миалгию, артралгию, боль в костях, чаще отмечаются у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО.

[9] Сообщалось об отдельных случаях развития печеночной недостаточности и некроза печени.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Увеличение концентрации иматиниба в плазме крови возможно при одновременном применении иматиниба с ЛС, ингибирующими изофермент CYP3A4 цитохрома P450 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин), вследствие замедления метаболизма иматиниба. Необходима осторожность при сочетанном применении Филахромина® ФС с препаратами — ингибиторами изоферментов CYP3A4.

Одновременное применение с ЛС, являющимися индукторами CYP3A4

(например дексаметазон, рифампицин, противоэпилептические препараты — карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон или ЛС на основе зверобоя продырявленного), может привести к ускорению метаболизма иматиниба и как следствие — снижению его концентрации в плазме.

При одновременном применении иматиниба и симвастатина отмечается увеличение концентрации симвастатина в крови, что является следствием ингибирования CYP3A4 иматинибом. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба и препаратов, являющихся субстратами CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например циклоспорин и пимозид). Иматиниб может увеличивать сывороточные концентрации других ЛС, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (триазолобензодиазепины, дигидропиридины, БКК, большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. статины).

Иматиниб *in vitro* ингибирует также CYP2C9 и CYP2C19.

При одновременном применении с варфарином возможно увеличение ПВ. При одновременном назначении с кумариновыми производными необходим краткосрочный мониторинг ПВ в начале и в конце терапии иматинибом, а также при изменении режима дозирования иматиниба. Альтернативно следует рассмотреть вопрос об использовании низкомолекулярных производных гепарина.

При комбинации иматиниба с химиотерапевтическими ЛС в высоких дозах возможно развитие транзиторной гепатотоксичности в виде повышения активности трансаминаз печени и гипербилирубинемии.

При комбинации иматиниба и режимов химиотерапии, которые потенциально могут оказывать гепатотоксическое действие, следует предусмотреть контроль функции печени. *In vitro* иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует CYP3A4. В связи с этим надо учитывать возможность усиления эффектов ЛС, являющихся субстратами изофермента CYP2D6, при их совместном применении с иматинибом.

При применении иматиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки совместно с метопрололом, субстратом фермента CYP2D6, отмечалось умеренное снижение метаболизма метопролола, сопровождающееся повышением C_{max} и AUC приблизительно на 21%. Учитывая умеренное усиление эффектов ЛС, являющихся субстратами изофермента CYP2D6 (например метопролол), при их совместном применении с иматинибом, не требуется коррекция режима дозирования.

In vitro иматиниб ингибирует О-глюкуронирование парацетамола. Описан случай развития у пациента острой печеночной недостаточности с летальным исходом при одновременном применении иматиниба и парацетамола. Следует соблюдать осторожность при применении иматиниба совместно с парацетамолом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В клинической практике отмечались случаи передозировки иматиниба.

Передозировка у взрослых

Симптомы: при приеме иматиниба в дозе 1200–1600 мг в течение 1–10 дней у пациента с ХМЛ в фазе бластного криза наблюдались тошнота, рвота, диарея, кожная сыпь, эритема, отеки, припухлость суставов, повышенная утомляемость, мышечные спазмы, тромбоцитопения, панцитопения, абдоминальная боль, головная боль, снижение аппетита.

При приеме иматиниба в дозе 1800–3200 мг (наибольшая доза со-

ставляла 3200 мг/сут в течение 6 дней) отмечались слабость, миалгии, желудочно-кишечные боли, повышение концентраций в крови КФК и билирубина. При применении иматиниба в дозе 6400 мг однократно у пациента развились тошнота, рвота, абдоминальная боль, гипертермия, отек лица, снижение числа нейтрофилов и повышение активности трансаминаз печени.

При приеме иматиниба в дозе 8–10 г однократно отмечались рвота и желудочно-кишечные боли.

Передозировка у детей и подростков

Симптомы: при приеме иматиниба в дозе 400 мг однократно у 3-летнего ребенка отмечались рвота, диарея и анорексия. В другом случае при приеме иматиниба в дозе 980 мг однократно у ребенка в возрасте 3 лет наблюдались диарея и снижение числа лейкоцитов.

Лечение: в целом исход передозировки был благоприятным (отмечалось улучшение состояния пациентов). При передозировке рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия. Антидот к иматинибу неизвестен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение Филахромином® ФС следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Рекомендуется соблюдать осторожность при обращении с содержимым капсулы во избежание контакта с кожей, со слизистой оболочкой глаз или случайного вдыхания порошка препарата. После вскрытия капсул следует сразу вымыть руки. Рекомендуется регулярно проводить клинические анализы крови и контроль функции печени (трансаминазы, билирубин, ЩФ).

При назначении препарата пациентам с заболеваниями печени следует регулярно проводить клинические анализы периферической крови и печеночных ферментов.

Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца. У пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует регулярно определять массу тела, т.к. при применении иматиниба часто отмечается выраженная задержка жидкости.

При быстром неожиданном увеличения массы тела следует провести обследование пациента и при необходимости временно прекратить терапию Филахромином® ФС и/или назначить диуретики. В отдельных случаях выраженная задержка жидкости может иметь тяжелое течение с летальным исходом.

У пациентов с злокачественными ГИСО возможны желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения из опухоли. Отмечаются как внутрибрюшные, так и внутрипеченочные кровотечения, в зависимости от анатомической локализации опухоли. У пациентов с МДС/МПЗ и высоким уровнем эозинофилов следует проводить ЭКГ-исследование и определять сывороточную концентрацию тропонина. При выявлении отклонений от нормы, в начале терапии следует рассмотреть возможность профилактического применения системных ГКС (1–2 мг/кг) в течение 1–2 нед одновременно с иматинибом.

Выраженное повышение уровня трансаминаз или билирубина отмечается менее чем у 3% пациентов с ХМЛ и обычно контролируется снижением дозы препарата или временным прерыванием лечения (средняя продолжительность таких эпизодов составляет около 1 нед).

Эффективность и безопасность применения Филахромина® ФС у детей младше 2 лет пока не установлена.

Пациентам, перенесшим тиреоидэктомию и получающим заместительную терапию левотироксином на-

трия, необходимо регулярно проводить определение концентрации ТТГ, т.к. возможно развитие гипотиреоза.

У пациентов с синдромом гиперэозинофилии и заболеваниями сердца в начале терапии иматинибом в отдельных случаях отмечалось развитие кардиогенного шока/левожелудочковой недостаточности, которые купировались введением системных ГКС, мероприятиями, направленными на поддержание кровообращения, и временной отменой иматиниба.

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. Конкретных рекомендаций по режиму дозирования Филахромина® ФС у больных с нарушением функции почек нет.

Во время терапии иматинибом и как минимум в течение 3 мес после следует использовать надежные методы контрацепции.

Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами. В настоящее время данные о возможном влиянии Филахромина® ФС на способность управлять транспортными средствами и механизмами отсутствуют. Тем не менее, учитывая, что применение препарата может привести к развитию таких побочных эффектов, как головокружение, обморок и затуманивание зрения, рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 50, 100 мг.*

Дозировка 50 мг. По 30 капс. во флаконах полимерных. На флаконы наклеивают самоклеящуюся этикетку. По 10 капс. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной. По 1 фл. или по 3 контурные ячейковые упаковки помещают в картонную пачку.

Дозировка 100 мг. По 24, 36, 48, 96, 120 или 180 капс. во флаконах полимерных. На флаконы наклеивают самоклеящуюся этикетку. По 1 фл. помещают в картонную пачку.

По 12 или по 6 капс. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной. По 2, 3, 4, 8, 10, 15 контурных ячейковых упаковок (по 12 капс.) или 4, 6, 8, 16, 20, 30 контурных ячейковых упаковок (по 6 капс.) помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ФЛАМАКС® (FLAMAX)

Кетопрофен* **162**

ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия)

р-р для в/в и в/м введ. 50 мг/мл, амп. темн. стекл. 2 мл, уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1, 2
Фламакс®

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. . . . . 1 амп. (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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее, антиагрегационное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. НПВС, производное пропионовой кислоты. Оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, подавляет агрегацию тромбоцитов. Воздействуя на циклооксигеназное 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 почками. 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, 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, нарушения гемостаза (в т.ч. гемофилия);
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- беременность (III триместр);
- период лактации;
- возраст до 15 лет.

С осторожностью: бронхиальная астма; наличие факторов, повышающих токсичность в отношении ЖКТ — алкоголизм и холецистит, хроническая сердечная недостаточность, отечный синдром; артериальная гипертензия, нарушение функции почек, холестаз, 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 (Cl 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 потенциальная 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 суппозиториев, 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, нарушение 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, гепа-

рином, 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 гидроксилированных 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 головокружения, рвоты, головной боли, одышки, болей в животе, кровотечений, нарушений функции печени и почек.

Лечение: симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При одновременном применении препарата Фламакс® и варфарина или препаратов лития пациенты должны находиться под строгим наблюдением врача.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата больным с язвенными заболеваниями ЖКТ в анамнезе, почечной или печеночной недостаточностью, а также получающим кумариновые антикоагулянты.

Как и остальные препараты данной группы, может маскировать симптомы инфекционных заболеваний.

Во время лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек.

При необходимости определения 17-кетостероидов препарат следует отменить за 48 ч до исследования.

При нарушении функции печени, почек необходимо снижение дозы и тщательное наблюдение.

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом (см. «Способ применения и дозы»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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. *Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл.* В ампулах светозащитного стекла I типа с цветным кольцом разлома или с цветной точкой и насечкой по 2 мл. На ампулах дополнительно нанесены 1, 2 или 3 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.

Флуконазол (Fluconazole*)*

Синонимы

Микосист®: капс., р-р д/инф. *(Gedeon Richter)*. 179

ФОЛАЦИН (FOLACIN)

Фолиевая кислота* **317**

Jadran Galenski Laboratorij d.d. (Республика Хорватия)

табл. 5 мг, бл. 10, пач. картон. 3
Фолацин

СОСТАВ

♣**Таблетки . . . . . 1 табл.**
активное вещество:
фолиевая кислота . . . . . 5 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 133,92 мг; МКЦ — 50 мг; магния стеарат — 1 мг; повидон — 5,04 мг; кросповидон — 5,04 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Таблетки:* плоскоцилиндрические, желтого цвета с незначительной мраморностью, допускается наличие вкраплений оранжевого цвета, с фаской и риской на одной стороне, без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит фолиевой кислоты, гемопоэтическое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Витамин группы В. В организме преобразуется в тетрагидрофолиевую кислоту, в качестве кофермента участвующую в различных метаболических процессах и необходимую для нормального созревания мегалобластов и образования нормобластов. При дефиците фолиевой кислоты развивается мегалобластный тип кроветворения. Стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот (в т.ч. метионин, серин, глицин), нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, в обмене холина, гистидина. При беременности выполняет защитную функцию по отношению к действию тератогенных и повреждающих плод факторов. Способствует нормальному созреванию и функционированию плаценты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь фолиевая кислота всасывается в ЖКТ и почти полностью связывается с белками плазмы. Депонируется и метаболизируется в печени с образованием тетрагидрофолиевой кислоты (в присутствии аскорбиновой кислоты под действием фермента дигидрофолатредуктазы).

Проникает через ГЭБ, плаценту и в грудное молоко. T_{max} в крови — 30–60 мин. Выводится почками как в неизмененном виде (если принятая доза значительно превышает суточную потребность), так и в виде метаболитов. Выводится с помощью гемодиализа. 5 мг принятой внутрь фолиевой кислоты выводится из организма через 5 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение и профилактика дефицита фолиевой кислоты на фоне несбалансированного или неполноценного питания;

- лечение и профилактика анемий на фоне дефицита фолиевой кислоты: макроцитарной гиперхромной анемии, анемии и лейкопении, вызванных ЛС и ионизирующей радиацией, мегалобластной анемии, пострезекционной анемии, сидеробластной анемии в пожилом возрасте, анемий, связанных с болезнями тонкой кишки, спру и синдромом мальабсорбции;
- лечение и профилактика анемий при беременности и кормлении грудью;
- при беременности — профилактика развития дефектов нервной трубки у плода;
- продолжительное лечение антагонистами фолиевой кислоты (метотрексат, комбинация сульфаметоксазола и триметоприма), противосудорожными препаратами (фенитоин, примидон, фенобарбитал).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- пернициозная анемия;
- злокачественные новообразования;
- дефицит кобаламина.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Лечение мегалобластной анемии, обусловленной дефицитом фолиевой кислоты, — по 5 мг/сут в течение 4 мес, профилактика — по 2,5 мг/сут.

Профилактика и лечение макроцитарной анемии при мальабсорбции, воспалительных заболеваниях кишечника и несбалансированном или неполноценном питании — по 15 мг/сут, пациентам со спру — по 5–15 мг/сут.

Профилактика развития у плода дефектов нервной трубки — по 2,5 мг/сут в течение 4 нед до предполагаемой беременности, в течение первого триместра беременности продолжить прием.

Более высокие поддерживающие дозы могут назначаться пациентам, страдающим алкоголизмом, а также пациентам с хроническими инфекциями и принимающим противосудорожные препараты.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Аллергические реакции:* возможно развитие кожных высыпаний, зуда, эритемы, бронхоспазма.

Со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, вздутие живота, горечь во рту.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении с хлорамфениколом, неомицином, полимиксинами, тетрациклинами всасывание фолиевой кислоты уменьшается.

При одновременном применении фолиевая кислота уменьшает эффекты контрацептивов для приема внутрь, этанола, сульфасалазина, циклосерина и глютетимида, метотрексата, фенитоина, примидона, хлорамфеникола.

Применение фолиевой кислоты может снизить плазменный уровень фенобарбитала, фенитоина или примидона и вызвать эпилептический припадок.

Снижение или изменение абсорбции возможно при одновременном применении колестирамина и фолиевой кислоты, поэтому фолиевую кислоту следует принимать за 1 ч до или через 4–6 ч после колестирамина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки не отмечены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациенты, находящиеся на гемодиализе, нуждаются в повышенных количествах фолиевой кислоты.

При длительном применении фолиевой кислоты, особенно в высоких дозах, возможно снижение концентрации в крови витамина B_{12} (цианокобаламин).

Длительное применение препарата рекомендуется комбинировать с приемом витамина B_{12}.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Нет данных.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 5 мг.* В ПВХ/алюминиевом блистере, 10 шт. 1, 2 или 3 бл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Фолиевая кислота (Folic acid*)*

Синонимы

Фолацин: табл. *(Jadran Galenski Laboratorij)* 315

Фосфолипиды (Phospholipides)

Синонимы

Эссенциале® Н: р-р для в/в введ. *(Представительство Акционерного общества «Сано-фи-авентис груп»)* 369

Эссенциале® форте Н: капс. *(Представительство Акционерного общества «Сано-фи-авентис груп»)* 371

Фотемустин (Fotemustine*)*

Синонимы

Мюстофоран®: пор. для р-ра д/ин. *(Les Laboratoires Servier)* 194

ХАЙЛЕФЛОКС (HILEFLOX)

Левофлоксацин* **162**

HiGlance Laboratories Pvt. Ltd. (Индия)

СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой . . . . . 1 табл.

активное вещество:

левофлоксацина гемигидрат . . . . . 780,26 мг (соответствует 750 мг левофлоксацина)

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный — 71,96 мг; МКЦ — 60,5 мг; повидон К30 — 7,5 мг; метилпарагидроксибензоат — 0,9 мг; пропилпарагидроксибензоат — 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; метилпарагидроксибензоат — 0,6 мг; пропилпарагидроксибензоат — 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

табл. п.п.о. 750 мг, бл. 5, пач. картон. 1

Хайлефлокс

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; метилпарагидроксибензоат — 0,3 мг; пропилпарагидроксибензоат — 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

табл. п.п.о. 500 мг, бл. 5, пач. картон. 1
Хайлефлокс

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антибактериальное широкого спектра.*

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.

Левофлоксацин эффективен в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов:

аэробные грамположительные микроорганизмы — *Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus spp.* (в т.ч. *Enterococcus faecalis*), *Listeria monocytogenes, Staphylococcus spp.* (лейкотоксинсодержащие 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 baumanii), Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cit-*

robacter 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), Moraxela catarrhalis* (продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазу штаммы), *Morganella morganii, Neisseria spp.* (в т.ч. *Neisseria meningitidis* продуцирующие и непродуцирующие пенициллиназу штаммы *Neisseria gonorroeae), 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), Serratia spp.* (в т.ч. *Serratia marcescens), Salmonella spp.;*

анаэробные микроорганизмы — *Bacteroides fragilis, Bifidobacterium spp., Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterum spp., Veilonella 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);*

табл. п.п.о. 250 мг, бл. 10, пач. картон. 1
Хайлефлокс

аэробные грамотрицательные микроорганизмы — *Alcaligenes xylosoxidans;*

другие микроорганизмы — *Mycobacterium avium.*

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция:* после перорального приема левофлоксацин 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) левофлоксацина 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, альвеолярные 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 дезацетилирование).

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 терапии лекарственно-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 почек), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

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
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
Осложненные инфекции кожи и подкожных тканей	750	1	7–14
Хронический бактериальный простатит	500	1	28
	750	1	10

Инфекции	Доза, мг	Кратность приема в сутки	Продолжительность лечения, дни
Интраабдоминальная инфекция (в комбинации с антибактериальными препаратами, действующими на анаэробную микрофлору)	500	1	7–14
Туберкулез (в составе комплексной терапии лекарственно-устойчивых форм)	750	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 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: нарушения зрения, слуха, обоняния, вкусовой 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 сухожилий, 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, астения, обострение порфирии, стойкая лихорадка, развитие суперинфекции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Левофлоксацин увеличивает период полувыведения циклоспорина.

Эффект левофлоксацина снижают ЛС, угнетающие моторику кишечника, сукральфат, 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 сухожилий.

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 сукральфата, 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-облучения. 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 свя-

зи 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 блистера 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 блистера 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.

Цетуксимаб (Cetuximab*)*

Синонимы

Эрбитукс®: р-р д/инф. *(МЕРК СЕРОНО)* 353

ЦИБОР® 2500 (ZIBOR 2500)

Бемипарин натрия* *76*

Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Германия)

СОСТАВ

Раствор для подкожного введения . . . . . 1 шприц

активное вещество:
бемипарин натрия (низкомолекулярного гепарина натриевая соль) . . . . . 2500 МЕ антифактора-Ха

вспомогательные вещества: вода для инъекций — до 0,2 мл

р-р для п/к введ. 2500 МЕ, шпр. 0,2 мл, уп. контурн. яч. 2, пач. картон. 5
Цибор® 2500

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Бемипарин натрия (низкомолекулярного гепарина натриевая соль) — действующее вещество Цибора® 2500 — получают путем деполимеризации гепарина натрия, 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/мг, а антифактор-IIа активность составляет 5–20 МЕ/мг в пересчете на сухое вещество. Соотношение активностей антифактор-Ха/антифактор-IIа приблизительно равно 8.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антикоагулянтное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. 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 IIа).

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 и 3500 МЕ — достигается через 2–3 ч с пиками активности порядка (0,34±0,08) и (0,45±0,07) МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIа активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается.

Максимальная антифактор-Ха активность в плазме при введении препарата в терапевтических дозах — 5000, 7500, 10000 и 12500 МЕ — достигается через 3–4 ч с пиками активности порядка (0,54±0,06); (1,22±0,27); (1,42±0,19) и (2,03±0,25) МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIа 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 тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе;
- активные кровотечения и нарушение 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 пептическая язва, 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 операции. 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 тромбоэмболических осложнений или до полной мобилизации пациента.

Профилактика тромбоэмболии у пациентов без хирургического вмешательства. Рекомендованная суточная доза бемипарина натрия — 2500 или 3500 МЕ, в зависимости от степени риска развития тромбоэмболии.

Профилактическое лечение необходимо проводить по назначению врача в течение периода риска развития тромбоэмболических осложнений или до полной мобилизации пациента.

Вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии 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 однократной дозы в форме болюсной инъекции препарата в артериальное русло в начале сеанса диализа. Однократная доза для пациентов с массой тела менее 60 кг составляет 2500 МЕ, для па-

циентов 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 (талии), 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 (≥1/10) — экхимоз в месте инъекции.

Часто (≥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 (≥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, 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, одновременно 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 тромбоза) — 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/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/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 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 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 *HYPAK® 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.

ЦИБОР® 3500 (ZIBOR 3500)

Бемипарин натрия* *76*

Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Германия)

СОСТАВ

Раствор для подкожного введения. . . . . 1 шприц

активное вещество:

бемипарин натрия (низкомолекулярного гепарина натриевая 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 натриевая соль) — действующее вещество Цибора® 3500 — полу-

р-р для п/к введ. 3500 МЕ, шпр. 0,2 мл, уп. контурн. яч. 2, пач. картон. 5
Цибор® 3500

чают путем деполимеризации гепарина натрия, 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/мг, а антифактор-IIа активность составляет 5–20 МЕ/мг в пересчете на сухое вещество. Соотношение активностей антифактор-Ха/антифактор-IIа приблизительно равно 8.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антикоагулянтное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. 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 IIа).

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 активности порядка (0,34±0,08) и (0,45±0,07) МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIа 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± 0,06); (1,22±0,27); (1,42±0,19) и (2,03±0,25) МЕ антифактор-Ха/ мл соответственно. Антифактор-IIа 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 тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе;
- активные кровотечения и нарушение 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 пептическая язва, 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® 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 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. Для выполнения данного режима дозирования необходимо использовать препарат Цибор® 2500.

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 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 тромбоэмболических осложнений или до полной мобилизации пациента.

Профилактика тромбоэмболии у пациентов без хирургического вмешательства. Рекомендованная суточная доза бемипарина натрия —

2500 или 3500 МЕ, в зависимости от степени риска развития тромбоэмболии.

Профилактическое лечение необходимо проводить по назначению врача в течение периода риска развития тромбоэмболических осложнений или до полной мобилизации пациента.

Вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии 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 однократной дозы в форме болюсной инъекции препарата в артериальное русло в начале сеанса диализа. Однократная 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 (талии), 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 (≥1/10) — экхимоз в месте инъекции.

Часто (≥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 (≥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 спинномозго-

вая 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, 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, одновременно 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 тромбоза) могут потребовать на значения 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 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/мм^3), связанная с временной активацией тромбоцитов (см. «Побочные действия»). Как правило, такое состояние не вызыва-

ет 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/мм^3 (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 антитромбоцитарных 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 те-

рапевтических 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 3500 МЕ.* По 0,2 мл препарата в шприце *HYPAK® 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 (Cyproterone*)*

Синонимы

Андрокур®: табл. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 49

Андрокур® Депо: р-р для в/м введ. масл. *(Bayer Pharmaceuticals AG)* 49

ЭЛОКСАТИН® (ELOXATIN)

Оксалиплатин* **207**

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоопухолевое.*

конц. для р-ра д/инф. 5 мг/мл, фл. стекл. 10 мл, 20 мл или 40 мл, уп. контурн. яч. 1, пач. картон. 1

Элоксатин®

ФАРМАКОДИНАМИКА. Оксалиплатин является противоопухолевым препаратом, относящимся к новому классу производных платины, в котором атом платины образует комплекс с оксалатом и 1,2-диаминоциклогексаном. 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/м^2, при этом

15% введенной платины находится в крови, а остальные 85% быстро распределяются 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 Cl креатинина. Общий плазменный клиренс ультрафильтрующейся платины уменьшается при Cl креатинина 50–80 мл/мин — на 34%, 30–49 мл/мин — на 57%, менее 30 мл/мин — на 79% по сравнению с таковым при Cl креатинина более 80 мл/мин. При снижении функции почек также снижаются почечный клиренс ультрафильтрующейся 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 фолинатом);
- диссеминированный колоректальный рак (в комбинации с фторурацилом/кальция фолинатом);
- 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/мкл и/или тромбоцитов <100000/мкл) до начала первого курса лечения;
- периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса лечения;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: тяжелое нарушение функции почек (Cl креатинина <30 мл/мин) (требуется мониторирование 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/м^2 1 раз в 2 нед в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом в течение 12 циклов (6 мес).

Лечение диссеминированного колоректального рака: по 85 мг/м^2 1 раз в 2 нед в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом (до прогрессии заболевания или развития явлений неприемлемой токсичности).

Лечение рака яичников: по 85 мг/м^2 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 фолинат не

должен содержать в своем составе трометамол в качестве вспомогательного вещества и должна разводиться только 5% раствором декстрозы и никогда не должна разводиться 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/мкл и тромбоцитов >75000/мкл.

Рекомендации по коррекции режима введения оксалиплатина

Вводимая доза должна корректироваться в зависимости от переносимости.

В случае гематологических нарушений (количество нейтрофилов <1500/мкл и/или тромбоцитов <75000/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 ≥1500/мкл и/или тромбоцитов ≥75000/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/мкл), тяжелой тромбоцитопении степени (количество тромбоцитов <50000/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 неврологических симптомов (парестезии, дизестезии — проявлений периферической сенсорной нейропатии) рекомендуются следующие изменения режима дозирования исходя из их продолжительности и выраженности:

- при неврологических симптомах, беспокоящих пациента, продолжительностью более чем 7 дней или при сохранении до следующего цикла лечения парестезии без функциональных нарушений последующая доза оксалиплатина должна быть снижена на 25%;
- при парестезии с функциональными нарушениями, сохраняющейся до следующего цикла, введение оксалиплатина должно быть прекращено;
- при уменьшении выраженности неврологических симптомов после отмены оксалиплатина, можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

Больные с почечной недостаточностью

У пациентов с нормальной функцией почек или с легкими и умеренными нарушениями функции почек рекомендуемая доза препарата составляет 85 мг/м^2. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек требуется снижение начальной дозы оксалиплатина до 65 мг/м^2.

Больные с нарушениями функции печени

Изменение дозы у больных с легкими и умеренными нарушениями функции печени не требуется. Данных по применению оксалиплатина у боль-

ных с тяжелыми нарушениями функции печени нет.

Пациенты пожилого возраста

Профиль безопасности оксалиплатина при комбинации с фторурацилом у больных старше 65 лет аналогичен тому, что наблюдается у пациентов до 65 лет. Коррекции режима дозирования 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

Со стороны крови и лимфатической системы:

Очень часто — анемия, нейтропения, тромбоцитопения.

- частота возникновения этих побочных эффектов увеличивается при лечении препаратом Элоксатин® (85 мг/м^2 каждые 2 нед) в комбинации с фторурацил +/- кальция фолинат по сравнению с монотерапией в препаратом Элоксатин® в дозе 130 мг/м^2 каждые 3 нед, например частота анемии (80% по сравнению с 60%), частота нейтропении (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 псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко — синдром печеночной синусоидальной обструкции, также известный под названием вено-окклюзионной болезни печени или патологические проявления, связанные с этим заболеванием печени, включая пелиозный гепатит, узловую регенеративную гиперплазию, перисинусоидальный фиброз, клиническими проявлениями которых могут быть портальная гипертензия или повышение активности печеночных трансаминаз, 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 воздействии низких температур или холодных предметов. Обычно они выражаются в появлении преходящей парестезии, дизестезии и гипестезии.
Острый синдром гортанно-глоточной дизестезии возникает у 1–2% пациентов и характеризуется субъективными ощущениями дисфагии или одышки/ощущения удушья без каких либо объективных дыхательных расстройств (отсутствие цианоза или гипоксии) или же ларингоспазма или бронхоспазма (отсутствие стридора или свистящего дыхания).
Другие иногда встречающиеся симптомы, в частности, нарушения функции черепных нервов, или ассоциирующиеся с вышеперечисленными нежелательными явлениями или встречающиеся изолированно: птоз; диплопия (двоение в глазах); афония, дисфония, охриплость голоса, иногда описываемые как паралич голосовых связок; нарушение чувствительности языка или дизартрия, иногда описываемая как афазия; невралгия тройничного нерва, лицевые боли, боли в глазах, снижение остроты зрения, сужение полей зрения. Кроме этого наблюдались следующие симптомы: спазм жевательных мышц, мышечные спазмы, непроизвольные мышечные сокращения, мышечные подергивания, миоклонус; нарушение координации, нарушение походки, атаксия, нарушения равновесия; чувство сдавления/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 проведенных циклов лечения. Возникновение болей или функциональных

нарушений и их продолжительность являются показаниями для коррекции режима дозирования или даже отмены лечения (см. «Способ применения и дозы, рекомендации о коррекции режима дозирования оксалиплатина»). Эти функциональные нарушения, включая затруднения при выполнении точных движений, являются последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для кумулятивной дозы приблизительно 800 мг/м^2 (например 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 парето-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 средостения

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, тромбоэмболия, 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 — преходящее снижение остроты зрения; сужение полей зрения, неврит зрительного нерва; преходящая 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 инфекций (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 вену ткани) может также приводить к возникновению локальных болей и воспаления, которые могут быть резко выраженными и приводить к осложнениям, включая некроз, осо-

бенно 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 — гемолитико-уремический синдром.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна — судороги.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Существенного изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы крови *in vitro* при одновременном применении с эритромицином, салицилатами, гранисетроном, паклитакселом и вальпроатом 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/м^2 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. Антидот к оксалиплатину 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 соотнести риск и пользу. Необходимо строго контролировать функцию почек и первоначальная доза оксалиплатина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек должна составлять 65 мг/м^2.

Перед каждым введения 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, гематологических и желудочно-кишечных проявлениях токсичности приведены в разделе «Способ применения и дозы».

Больных 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 дизестезия, следующую инфузию оксалиплатина следует проводить в течение

6 ч. Для предотвращения развития дизестезии 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 приостановить до исключения наличия интерстициального пневмонита с помощью дополнительных исследований легких.

Желудочно-кишечная токсичность, которая проявляется тошнотой и рвотой может значительно уменьшаться или устраняться при применении противорвотных средств. С тяжелыми 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 фолинатом 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 обратимой парието-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 парието-окципитальной лейкоэнцефалопатии подтверждается с помощью магнитно-резонансной или или компьютерной томографии головного мозга.

В случае отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени или развития портальной гипертензии, 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 покрытием. По 1 контурной ячейковой упаковке помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Эпоэтин альфа (Epoetin alfa*)*

Синонимы

Эральфон®: р-р для в/в и п/к введ. *(Сотекс ФармФирма)* 342

ЭРАЛЬФОН® (ERALFON)

Эпоэтин альфа*. **342**

ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия)

СОСТАВ

Раствор для внутривенного и подкожного введения. . . . . 1 амп. (1 мл)

активное вещество:
эпоэтин альфа (РЭПОЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) . . . . . 1000 МЕ
2000 МЕ
4000 МЕ
10000 МЕ

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®

вспомогательные вещества: альбумина раствор в пересчете на сухой альбумин — 2,5/2,5/2,5/2,5 мг; натрия цитрата пентасесквигидрат — 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 (РЭПОЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) . . . . . 1000 МЕ
2000 МЕ

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 мл)

активное вещество: эпоэтин альфа (РЭПОЭТИН-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 (РЭПОЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) . . . . . 4000 МЕ

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 (РЭПОЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) . . . . . 10000 МЕ

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 (РЭПОЭТИН-СП — рекомбинантный эритропоэтин человека) . . . . . 10000 МЕ

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 МЕ 5000 МЕ

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 МЕ

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 инъекций — до 0,5/0,6 мл

Раствор для внутривенного и подкожного введения . . . . . 1 шприц (1 мл)

активное вещество: эпоэтин альфа (эритропоэтин человека рекомбинантный) . . . . . 40000 МЕ

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

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Раствор:* прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Стимулирующее гемопоэз.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эпоэтин альфа — гликопротеид, специфически стимулирующий эритропоэз, активирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. Рекомбинантный эпоэтин альфа синтезируется в клетках млекопитающих, в которые встроен 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. Наиболее 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 нейтрализующих антител к эритропоэтину с развитием парциальной красноклеточной аплазии или без нее.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При в/в введении эпоэтина альфа у здоровых лиц и больных с уремией $T_{1/2}$ — 5–6 ч. При п/к введении эпоэтина альфа его концентрация в крови нарастает медленно и достигает максимума в период 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 предепозитной 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 аутологичного 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; железо-, B_{12}- или фолиеводефицитные состояния; порфирия; хроническая печеночная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В связи с тем, что нет достаточного опыта применения эритропоэтина 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, применяемую на этапе коррекции, следует уменьшить в 1,5 раза. Затем поддерживающую дозу препарата подбирают индивидуально, с учетом динамики уровней гематокрита и гемоглобина.

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. Поддерживающая доза у детей с массой тела менее 10 кг — 75–150 ЕД/кг (в среднем 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 необходимости разовую дозу увеличивают 1 раз в 4 нед на 25 ЕД/кг до достижения оптимальной концентрации гемоглобина. Поддерживающая доза — 17–33 ЕД/кг 3 раза в неделю.

Профилактика и лечение анемии у больных с солидными опухолями

Перед началом лечения рекомендуется провести определение уровня эндогенного эритропоэтина. При концентрации сывороточного эритропоэтина 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 количество ретикулоцитов увеличилось более чем на 40000 клеток/мкл свыше исходного уровня, то доза препарата остается прежней (150 МЕ/кг 3 раза в неделю).

Если через 4 нед лечения повышение уровня гемоглобина составляет менее 10 г/л и повышение количества ретикулоцитов составляет менее 40000 клеток/мкл по сравнению с исходным уровнем, то в течение следующих 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 гемоглобина повысился и составляет не менее 10 г/л или количество ретикулоцитов 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 уровень гемоглобина повысился менее чем на 10 г/л и повышение количества ретикулоцитов составляет менее 40000 клеток/мкл по сравнению с исходным 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 лечение до снижения уровня гемоглобина ниже 120 г/л и затем продолжить введение препарата в дозе на 25% ниже первоначальной.

Терапия препаратом должна продолжаться в течение 1 мес после окончания курса химиотерапии.

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 ВИЧ-инфекцией

Рекомендуется до начала лечения препаратом Эральфон® определить исходный уровень эндогенного эритропоэтина в сыворотке крови. Проведенные исследования показывают, что при уровне эритропоэтина более 500 МЕ/мл эффект от терапии препаратом маловероятен.

Лечение препаратом включает 2 этапа.

1. *Этап коррекции:* препарат назначается 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 эффекта (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 удовлетворительного 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 необходимости 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 применение эпоэтина альфа следует отменить 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 программе сбора 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 ≥33% и/или уровень гемоглобина ≥110 г/л) и сохраняют для аутологичной трансфузии. Рекомендуемая доза препарата Эральфон® — 600 МЕ/кг в/в 2 раза в неделю.

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.

При наличии анемии ее причина должна быть установлена до начала терапии эпоэтином альфа. Необходимо в кратчайшие сроки обеспечить адекватное поступление железа в организм, назначив перорально препарат железа в дозе 200 мг/сут (из расчета на двухвалентное железо), и поддерживать поступление железа на данном уровне в течение всего курса терапии.

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 сократить предоперационный период, Эральфон® можно назначать ежедневно 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 предоперационном периоде достигает 150 г/л и выше, применение эпоэтина альфа следует прекратить. До начала терапии эпоэтином альфа необходимо убедиться в отсутствии у пациентов дефицита железа.

Все пациенты должны получать адекватное количество железа (перорально 200 мг/сут из расчета на двухвалентное железо) на протяжении всего курса лечения. По возможности, следует обеспечить дополнительное пероральное поступление железа до начала 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

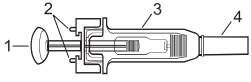


Рисунок 1. Перед инъекцией.

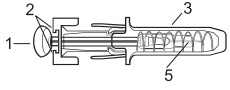


Рисунок 2. После инъекции.

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.

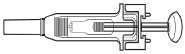


Рисунок 3. Внимательно осмотреть преднаполненный стеклянный шприц с защитным устройством. Снять защитный колпачок с иглы.

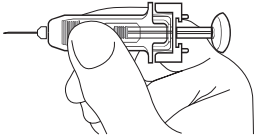


Рисунок 4. Провести инъекцию согласно стандартной процедуре.

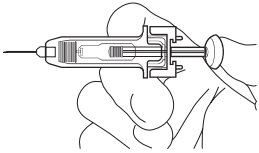


Рисунок 5. Нажать на шток большим пальцем и удерживать до тех пор, пока вся доза препарата не будет введена. Защитное устройство не активируется, пока вся доза препарата не будет введена.

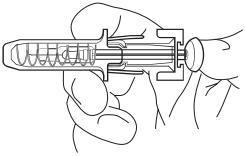


Рисунок 6. Извлечь иглу, отпустить шток, позволить защитному кожуху переместиться вперед до тех пор, пока игла полностью не будет защищена и заблокирована на месте.

Порядок работы со шприцем с неавтоматическим устройством защиты иглы

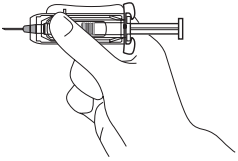


Рисунок 7. Провести инъекцию согласно стандартной процедуре. *Внимание!* При проведении инъекции необходимо держать пальцы на защитном кожухе, чтобы предотвратить преждевременную активацию защитного устройства.

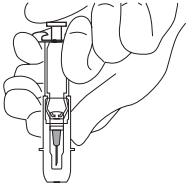


Рисунок 8. После инъекции переместить защитное устройство вдоль иглы. Звуковой щелчок укажет на

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, слабая или умеренная болезненность в месте введения (чаще возникают при п/к введении).

Со стороны лабораторных показателей: снижение концентрации ферритина в сыворотке, при уремии — гиперкалиемия, 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 циклоспорина).

Фармацевтически несовместим с растворами других ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* усиление побочных эффектов.

Лечение: симптоматическое. При высоком уровне гемоглобина — кровопускание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Во время лечения необходимо еженедельно 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 повышение уровня гемоглобина может служить предрасполагающим фактором к развитию тромботических осложнений. Перед проведением планового хирургического вмешательства пациенты должны получать адекватную профилактиче-

скую 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, цианокобаламина, 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 прогрессирование 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 необходимости применения 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, использовавшегося в предыдущем курсе лечения. 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 автотранспорта 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 наклейками 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 наклейками 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 наклейками 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 наклейками 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.

ЭРБИТУКС® (ERBITUX®)

Цетуксимаб* 323

МЕРК СЕРОНО

СОСТАВ

Раствор для инфузий . . . . . 1 мл

активное вещество:

цетуксимаб. . . . . 5 мг

вспомогательные вещества: глицин — 7,507 мг; полисорбат 80 — 0,1 мг; натрия хлорид — 5,844 мг; лимонной кислоты моногидрат — 2,101 мг; натрия гидроксид 1М — до pH 5,5; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный или слегка опалесцирующий, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Противоопухолевое.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Цетуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, относящееся к классу IgG1, специфично связывающееся с рецептором эпидермального фактора роста (*EGFR*). Сигнальные пути *EGFR* вовлечены в контроль процессов выживания клетки, клеточного цикла, ангиогенеза, миграции клеток и клеточной инвазии/метастазирования.

Аффинность связывания цетуксимаба с *EGFR* приблизительно в 5–10 раз выше, чем у эндогенных лигандов, что приводит к блокированию функции последнего. Цетуксимаб индуцирует интернализацию *EGFR*, что может приводить к ингибированию функции рецептора. Цетуксимаб также сенсибилизирует цитотоксические иммунные эффекторные клетки в отношении экспрессирующих *EGFR* опухолевых клеток (антителоопосредованная клеточная цитотоксичность, *АВОО*). Цетуксимаб не связывается с другими рецепторами семейства *HER*.

Белок, являющийся продуктом экспрессии протоонкогенов *RAS* (саркома крыс), играет центральную роль в передаче сигнала от *EGFR*. В опухолях, характеризующихся активацией генов *RAS* посредством *EGFR*, отмечается повышение пролиферации, выживаемости клеток и продукции проангиогенных факторов.

RAS является одним из наиболее часто активированных семейств онкогенов в опухолях человека. Мутации генов *RAS*, в частности в экзонах 2, 3 и 4 генов *KRAS* и *NRAS*, приводят к конституциональной активации белков *RAS*, не зависящей от сигнального пути *EGFR*.

В экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* цетуксимаб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз опухолевых клеток человека, экспрессирующих *EGFR*. В экспериментах *in vitro* цетуксимаб ингибирует продукцию факторов ангиогенеза опухолевыми клетками и блокирует миграцию клеток эндотелия. В экспериментах *in vivo* цетуксимаб ингибирует экспрессию ангиогенных факторов опухолевыми клетками и вызывает снижение неоваскуляризации и метастазирования опухоли.

Иммуногенность. Продукция антихимерных антител человека (АХАЧ) является эффектом моноклональных химерных антител, свойственных данному фармакотерапевтическому классу. В настоящее время данные о продукции АХАЧ ограничены. В целом, поддающиеся измерению титры АХАЧ обнаруживаются у 3,4% включенных в исследование пациентов; в исследованиях препарата при применении по целевому показанию данное значение варьирует от 0 до 9,6%. Окончательных данных о нейтрализующем эффекте АХАЧ в отношении цетуксимаба в настоящее время не получено. Продукция АХАЧ не коррелирует с частотой реакций ги-

перчувствительности, а также любых других нежелательных эффектов цетуксимаба.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Внутривенные инфузии препарата Эрбитукс® продемонстрировали дозозависимую фармакокинетику при еженедельном введении препарата в дозах от 5 до 500 мг/м^2.

При введении цетуксимаба в исходной дозе 400 мг/м^2 средний его V_d был примерно эквивалентен области сосудов, кровоснабжающих пораженный участок (2,9 л/м^2 в диапазоне от 1,5 до 6,2 л/м^2). Средние значения C_{max} находились в интервале (185±55) мкг/мл. Средний клиренс соответствовал 0,022 л/ч/м^2. При введении препарата в расчетной дозе цетуксимаб обладает длительным $T_{1/2}$ в диапазоне от 70 до 100 ч. Концентрации цетуксимаба в плазме крови достигали стабильных значений на 3-й нед применения препарата Эрбитукс® в режиме монотерапии. Среднее значение C_{max} препарата Эрбитукс® составляло 155,8 мкг/мл — на 3-й нед и 151,6 мкг/мл — на 8-й нед, в то же время соответствующее среднее значение C_{min} составляло 41,3 и 55,4 мкг/мл соответственно. В исследовании по комбинированному назначению препарата Эрбитукс® с иринотеканом C_{min} цетуксимаба соответствовало 50 мкг/мл — на 12-й нед и 49,4 мкг/мл — на 36-й нед.

Описаны несколько путей, благодаря которым осуществляется метаболизм антител. Все эти пути включают этап деградации антител до более мелких молекул.

Фармакокинетика в специальных популяциях. Фармакокинетические характеристики препарата Эрбитукс® не зависят от расы, пола, возраста.

Фармакокинетика у детей

В исследовании I фазы, в которое включались дети (в возрасте от 1 до 18 лет) с рефрактерными со́лидными опухолями, цетуксимаб вводился в комбинации с иринотеканом. Полученные значения параметров фармакокинетики были сравнимы с аналогичными у взрослых.

ПОКАЗАНИЯ

- метастатический колоректальный рак (мКРР) с экспрессией *EGFR* и диким типом *RAS* в комбинации на основе иринотекана или продолжительной инфузии фторурацил/кальция фолинат с оксалиплатином;
- мКРР с экспрессией EGFR и диким типом генов *RAS* в качестве монотерапии в случае неэффективности предшествующей химиотерапии с включением иринотекана и оксалиплатина, а также при непереносимости иринотекана;
- местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с лучевой терапией;
- рецидивирующий или метастатический ПРГШ в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины;
- монотерапия рецидивирующего или метастатического ПРГШ при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- выраженная (3-й или 4-й степени по шкале токсичности Национального института рака США) гиперчувствительность к цетуксимабу;
- применение препарата Эрбитукс® в комбинации с оксалиплатинсодержащей терапией у пациентов с мКРР с мутантным типом генов *RAS* или неизвестным статусом генов *RAS*;
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

Перед началом комбинированной терапии необходимо оценить противопоказания к применению сопутствующих химиопрепаратов и лучевой терапии.

С осторожностью: нарушения функций печени и/или почек, угнетение костномозгового кроветворения, сердечно-легочные заболевания в анамнезе, пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *EGFR* вовлечен в процесс эмбрионального развития. Ограниченные наблюдения у животных свидетельствуют о проникновении цетуксимаба, как и других антител класса IgG1 через плацентарный барьер. Тератогенное действие препарата не обнаружено. Однако наблюдалось дозозависимое увеличение частоты выкидышей. Данные по применению препарата в период беременности у человека ограничены, поэтому применение препарата Эрбитукс® в период беременности противопоказано.

Грудное вскармливание в период лечения препаратом Эрбитукс® и в течение 2 мес после введения последней дозы препарата противопоказано, т.к. неизвестно, проникает ли препарат Эрбитукс® в грудное молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Инфузионно. Терапию препаратом Эрбитукс® необходимо проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых ЛС.

Во время инфузии и в течение не менее 1 ч после ее окончания необходим тщательный мониторинг состояния пациента. Должно быть подготовлено оборудование для проведения реанимационных мероприятий.

Перед первой инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и ГКС. Премедикацию рекомендуется проводить также перед всеми последующими инфузиями.

При всех показаниях Эрбитукс® вводится 1 раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м^2 (первая инфузия) в виде 120-минутной инфузии. Все последующие еженедельные инфузии проводятся в дозе 250 мг/м^2 при рекомендуемой длительности инфузии 60 мин. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин.

Колоректальный рак

У пациентов с мКРР препарат Эрбитукс® используется в комбинации с химиотерапией или в виде монотерапии. Перед первым применением препарата Эрбитукс® следует определить статус мутаций генов *RAS (KRAS* и *NRAS)*. Данное исследование должно проводиться в лаборатории, имеющей опыт проведения таких тестов с использованием валидированных методов определения статуса мутаций генов *KRAS* и *NRAS* в экзонах 2, 3 и 4.

При комбинированной терапии следует придерживаться рекомендаций по модификации доз совместно назначаемых химиотерапевтических препаратов, приведенных в инструкциях по их применению. В любом случае, данные препараты не должны вводиться раньше чем через 1 ч после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. Терапию препаратом Эрбитукс® рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания.

Плоскоклеточный рак головы и шеи

У пациентов с местнораспространенным ПРГШ препарат Эрбитукс® применяется совместно с лучевой терапией. Рекомендуется начинать лечение препаратом Эрбитукс® за 7 дней до начала лучевой терапии и продолжать его до окончания лучевой терапии. У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ препарат Эрбитукс® применяется в комбинации с химиотерапией на основе

препаратов платины. Препарат Эрбитукс® используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания. Химиотерапевтические препараты не должны вводиться ранее чем через 1 ч после окончания инфузии препарата Эрбитукс®.

У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ, у которых химиотерапия не дала результатов, препарат Эрбитукс® применяется в режиме монотерапии. Терапию препаратом Эрбитукс® рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания.

Рекомендации по коррекции режима дозирования

При развитии кожной реакции (3-й или 4-й степени по шкале токсичности Национального Института рака США) применение препарата Эрбитукс® необходимо прервать. Лечение может быть возобновлено после разрешения реакции до уровня, соответствующего 2-й степени. Если тяжелая кожная реакция возникла впервые, лечение можно возобновить в прежней дозе.

В случае повторного развития тяжелой кожной реакции, препарат Эрбитукс® снова должен быть временно отменен. Лечение может быть возобновлено только в сниженной дозе (200 мг/м^2 — после 2-й реакции и 150 мг^2 — после 3-й реакции) после разрешения реакции до уровня, соответствующего 2-й степени.

Если тяжелая кожная реакция возникла в 4-й раз или не разрешилась до уровня, соответствующего 2-й степени, на фоне перерыва в лечении, дальнейшее применение препарата Эрбитукс® противопоказано.

Рекомендации по приготовлению инфузионного раствора и способам введения

Препарат Эрбитукс®, 5 мг/мл, вводится в/в с помощью инфузионной помпы, гравитационной капельной системы или шприцевой помпы. Препарат Эрбитукс® совместим только со стерильным 0,9% раствором натрия хлорида. Препарат Эрбитукс® не следует смешивать с другими ЛС. Для инфузии следует использовать отдельную инфузионную систему, в конце инфузии систему следует промыть стерильным 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций.

Эрбитукс®, 5 мг/мл, совместим с:

- ПЭ, этилвинилацетатными (ЭВА) или ПВХ пакетами для инфузионных растворов;
- ПЭ, полиуретановыми (ПУ), ЭВА, ПВХ или полиолефиновыми (ПТП), инфузионными системами;
- полипропиленовыми (ПП) шприцами для шприцевой помпы.

Необходимо соблюдать осторожность, обеспечивая асептические условия при приготовлении раствора для инфузий.

Эрбитукс®, 5 мг/мл, следует разводить следующим способом

Для введения в системе с инфузионной помпой или гравитационной капельной системой (в стерильном растворе 0,9% натрия хлорида).

Взять пакет со стерильным раствором 0,9% натрия хлорида для инфузионных растворов подходящего объема. Рассчитать необходимый объем препарата Эрбитукс®. Удалить с помощью стерильного шприца и подходящей иглы лишний объем раствора натрия хлорида из пакета. Взять подходящий стерильный шприц и присоединить соответствующую иглу. Набрать требуемый объем препарата Эрбитукс® из флакона и перенести в пакет для инфузионных растворов. Повторить эту процедуру до достижения расчетного объема препарата. Подсоединить инфузионную систему и заполнить ее разведенным препаратом Эрбитукс® перед началом инфузии. Для введения препарата использовать гравитационную капельную систе-

му или инфузионную помпу. Установить и контролировать скорость инфузии в соответствии с рекомендациями, описанными выше.

Для введения в системе с инфузионной помпой или гравитационной капельной системой (без разведения). Рассчитать необходимый объем препарата Эрбитукс®. Взять подходящий стерильный шприц (объемом не менее 50 мл) и присоединить к нему соответствующую иглу. Набрать требуемый объем препарата Эрбитукс® из флакона. Перенести набранный объем препарата Эрбитукс® в стерильный контейнер или пакет для инфузионных растворов. Повторить эту процедуру до достижения расчетного объема препарата. Подсоединить инфузионную систему и заполнить ее препаратом Эрбитукс® перед началом инфузии. Для введения препарата использовать гравитационную капельную систему или инфузионную помпу. Установить и контролировать скорость инфузии в соответствии с рекомендациями, описанными выше.

Для введения в системе с шприцевой помпой. Рассчитать необходимый объем препарата Эрбитукс®. Взять подходящий стерильный шприц и присоединить к нему соответствующую иглу. Набрать требуемый объем препарата Эрбитукс® из флакона. Отсоединить иглу и вставить шприц в шприцевую помпу. Подсоединить инфузионную систему к шприцу, установить и контролировать скорость введения в соответствии с рекомендациями. Перед началом инфузии заполнить инфузионную систему препаратом Эрбитукс® или стерильным 0,9% раствором натрия хлорида. При необходимости, повторить эту процедуру до достижения расчетного объема.

Химическая и физическая стабильность препарата Эрбитукс® в процессе его использования была продемонстрирована в течение 48 ч при температуре 25 °С, если раствор готовят как описано выше.

Препарат Эрбитукс® не содержит антибактериальные консерванты или бактериостатические вещества, поэтому при обращении с ним и подготовке инфузии следует строго соблюдать правила асептики. Настоятельно рекомендуется использовать препарат непосредственно после вскрытия флакона. Если раствор не используется немедленно, ответственность за его хранение и дальнейшее использование несет пользователь. Срок хранения не должен превышать 24 ч при температуре 2–8 °С.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Основные побочные действия препарата Эрбитукс® — кожные реакции, отмечаемые у >80% пациентов, гипомагниемия — у >10% пациентов и инфузионные реакции с умеренной выраженностью симптомов — более чем в 10% случаев, инфузионные реакции с выраженными симптомами — у >1% пациентов.

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении препарата Эрбитукс®, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); крайне редко (<1/10000).

Со стороны нервной системы: часто — головная боль; частота неизвестна — асептический менингит.

Со стороны органов зрения: часто — конъюнктивиты; нечасто — блефарит, кератит (в т.ч. язвенный).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто — легочная эмболия; редко — интерстициальная болезнь легких.

Со стороны ЖКТ: часто — диарея, тошнота, рвота.

Со стороны кожи и подкожных структур: очень часто — кожные реакции. Кожные реакции могут развиваться более чем у 80% пациентов (главным образом — акнеподобная сыпь и/или менее часто — кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз или поражение ногтей, например паронихия). Приблизительно 15% кожных реакций носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз. Большинство кожных реакций развиваются в течение первых 3 нед терапии и обычно разрешаются без последствий после отмены препарата, при соблюдении рекомендаций по корректировке режима дозирования; очень редко — синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз; частота неизвестна — суперинфекция кожных поражений (поражения кожи, индуцированные применением препарата, могут привести к развитию суперинфекций, которые могут вызывать воспаление подкожной жировой клетчатки, рожу или приводить к потенциально смертельно опасным осложнениям, таким как стафилококковый токсический эпидермальный синдром, некротический фасциит или сепсис).

Со стороны метаболизма и питания: очень часто — гипомагниемия; часто — дегидратация, в т.ч. в результате диареи или мукозита; гипокальциемия, анорексия со снижением веса.

Со стороны сосудистой системы: нечасто — тромбоз глубоких вен.

Общие расстройства и нарушения, связанные с введением препарата: очень часто — инфузионнозависимые реакции легкие и средней степени тяжести (встречаются преимущественно в связи с первым введением препарата Эрбитукс® и сопровождаются повышением температуры тела, ознобом, головокружением или одышкой); мукозиты, в некоторых случаях тяжелые. Мукозиты могут привести к носовому кровотечению; часто — тяжелые инфузионнозависимые реакции (в редких случаях могут приводить к летальному исходу, обычно развиваются в течение первого часа первой инфузии или через несколько часов после первой или последующих инфузий). Хотя механизм развития этих реакций не установлен, возможно, некоторые из них имеют анафилактоидную или анафилактическую природу и могут проявляться бронхоспазмом, крапивницей, повышением или снижением АД, потерей сознания или шоком; в редких случаях наблюдается стенокардия, инфаркт миокарда или остановка сердца, утомляемость.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто — повышение уровня АСТ, АЛТ, ЩФ.

Комбинированная терапия

При применении цетуксимаба в комбинации с химиопрепаратами необходимо также изучить инструкцию по применению данных препаратов.

При применении цетуксимаба в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины возможно повышение частоты выраженной лейкопении или выраженной нейтропении и в связи с этим — повышение частоты инфекционных осложнений, таких как фебрильная нейтропения, пневмония и сепсис, по сравнению с монотерапией на основе препаратов платины.

При применении цетуксимаба в комбинации с фторпиримидинами отмечалось повышение частоты ишемии миокарда, в т.ч. инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности, а также ладонно-подошвенного синдрома (ладонно-подошвенной эритродизестезии) по сравнению с монотерапией фторпиримидинами.

При применении цетуксимаба в комбинации с местной лучевой те-

рапией на область головы и шеи отмечалось развитие дополнительных нежелательных эффектов, типичных для лучевой терапии, таких как мукозит, лучевой дерматит, дисфагия или лейкопения, преимущественно проявляющаяся в виде лимфоцитопении.

В рамках рандомизированного контролируемого клинического исследования, в которое было включено 424 пациента, частота выраженного острого лучевого дерматита и мукозита, а также отсроченных нежелательных эффектов лучевой терапии была несколько выше у пациентов, получавших лучевую терапию в комбинации с цетуксимабом, чем у получавших только лучевую терапию.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При применении препарата Эрбитукс® в комбинации с химиотерапевтическими средствами следует изучить инструкции по применению соответствующих препаратов. Цетуксимаб в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины в сравнении с применением только препаратов платины увеличивает частоту выраженной лейкопении или выраженной нейтропении, которые могут сопровождаться сопутствующими инфекционными осложнениями, в частности фебрильной нейтропенией, пневмонией и сепсисом (см. «Особые указания»).

Применение цетуксимаба в комбинации с фторпиримидинами по сравнению с применением только фторпиримидинов вызывало повышение частоты возникновения ишемии миокарда, в т.ч. инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности, а также частоты ладонно-подошвенного синдрома.

При совместном применении цетуксимаба и иринотекана изменений фармакокинетических параметров обоих лекарственных препаратов не наблюдалось.

При совместном применении цетуксимаба с капецитабином и оксалиплатином *(XELOX)* может увеличиваться частота возникновения тяжелой диареи.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время ограничен опыт применения разовых доз, которые бы превышали 400 мг/м^2 или последующего еженедельного применения доз выше 250 мг/м^2.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Инфузионнозависимые реакции*

При инфузионнозависимой реакции легкой или средней степени тяжести рекомендуется снизить скорость введения препарата. При последующих инфузиях следует вводить препарат с уменьшенной скоростью.

При развитии тяжелой инфузионно-зависимой реакции необходимо немедленно отменить Эрбитукс® и провести неотложную терапию при необходимости. Повторное назначение препарата Эрбитукс® в данном случае противопоказано.

При введении препарата Эрбитукс® инфузионные реакции обычно развиваются во время первой инфузии или в течение 1 ч после ее завершения, однако в некоторых случаях они могут возникнуть и спустя несколько часов после инфузии, а также при повторных введениях. Пациент должен быть предупрежден о возможности таких отсроченных реакций и необходимости обратиться к врачу в случае их возникновения. Развитие тяжелой инфузионной реакции требует немедленной и полной отмены цетуксимаба, а также может потребовать проведение экстренной терапии.

Особое внимание следует уделять пациентам с тяжелым общим состоянием и сопутствующими заболеваниями сердца или легких.

Кожные реакции

Кожные реакции наблюдаются очень часто, в результате чего может потребоваться приостановка лечения или отмена (см. «*Рекомендации по коррекции режима дозирования*»). В соответствии с рекомендациями клинической практики для профилактики кожных реакций предлагается пероральный прием (6–8 нед) препаратов тетрациклина и местное применение 1% крема гидрокортизона с увлажняющим кремом.

Для лечения кожных реакций применялись местно ГКС от умеренно до высокоактивных или пероральные тетрациклины.

Нарушения со стороны дыхательной системы

Были зарегистрированы случаи интерстициальных заболеваний легких, в большинстве случаев у пациентов из японской популяции. В случае постановки диагноза интерстициального заболевания легких препарат Эрбитукс® должен быть отменен и назначено соответствующее лечение.

Нарушения электролитного состава сыворотки крови

Прогрессирующее снижение концентрации магния в сыворотке крови может приводить к тяжелой гипомагниемии, обратимой после отмены препарата. Кроме этого, может наблюдаться гипокалиемия как осложнение диареи. Возможно также развитие гипокальциемии. При применении препарата Эрбитукс® в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины частота тяжелой гипокальциемии может возрастать. Рекомендуется определение электролитного состава сыворотки крови и коррекция электролитных нарушений до начала лечения и периодически во время лечения препаратом Эрбитукс®. При необходимости проводится соответствующая заместительная терапия.

Нейтропения и связанные с ней инфекционные осложнение

Пациенты, получающие Эрбитукс® в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины, имеют повышенный риск развития тяжелой нейтропении, которая может приводить к инфекционным осложнениям, в частности фебрильной нейтропении, пневмонии или сепсису. У таких пациентов рекомендуется тщательный мониторинг, особенно при наличии повреждений кожи, мукозита или диареи, которые могут увеличивать риск развития инфекций.

Сердечно-сосудистые нарушения

При лечении ПРГШ и колоректального рака отмечалось повышение частоты выраженных и в некоторых случаях фатальных нежелательных явлений со стороны ССС. В ряде исследований отмечалась связь между возрастом пациента >65 лет или его общим состоянием и риском возникновения данных нежелательных явлений. При назначении цетуксимаба пациентам следует учитывать наличие у них сердечно-сосудистых заболеваний, тяжелых состояний, а также сопутствующий прием кардиотоксичных средств, например фторпиримидинов.

Нарушение со стороны органа зрения

При применении цетуксимаба наблюдались случаи кератита (в т.ч. язвенного). Пациентам с симптомами или признаками кератита рекомендуется консультация офтальмолога.

В случае кератита следует тщательно оценить пользу/риск и целесообразность продолжения лечения препаратом Эрбитукс®. В случае язвенного кератита лечение препаратом Эрбитукс® следует приостановить или прекратить.

Рекомендуется уделять особое внимание пациентам с указанием в анамнезе на кератит (в т.ч. язвенный) или выраженную сухость глаз. Использование контактных линз является

фактором риска развития кератита и изъязвления роговицы.

Колоректальный рак с мутантным типом генов RAS

Препарат Эрбитукс® не должен применяться при лечении колоректального рака с мутантным типом генов *RAS* или если статус мутации генов *RAS* не определен.

Результаты клинических исследований свидетельствуют об отрицательном соотношении польза/риск при использовании препарата при опухолях с мутантным типом генов *RAS* в частности, при применении цетуксимаба в комбинации с химиотерапией на основе оксалиплатина.

Особые группы пациентов

В клинические исследования до настоящего времени включались только пациенты, имевшие нормальную функцию почек и печени (т.е. концентрация креатинина в сыворотке крови в <1,5 раза, активность трансаминаз — в <5 раз, концентрация билирубина — в <1,5 раза выше ВГН).

Цетуксимаб не исследовался у пациентов, имевших одно или несколько из следующих изменений лабораторных показателей:

- концентрация гемоглобина <9 г/дл;
- количество лейкоцитов <300 мм^3;
- абсолютное количество нейтрофилов <1500/мм^3;
- количество тромбоцитов <100000/мм^3.

Опыт применения цетуксимаба в комбинации с лучевой терапией у пациентов с колоректальным раком ограничен.

Применение у детей

Эффективность цетуксимаба у детей в возрасте младше 18 лет не установлена. Никаких новых данных по безопасности у этих пациентов по сравнению с уже имеющейся информацией, полученной в процессе I фазы клинических исследований, не поступало.

Применение у лиц пожилого возраста

Коррекция дозы препарата у лиц пожилого возраста не требуется, однако опыт его применения у пациентов в возрасте >75 лет ограничен.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Исследований по влиянию препарата на способность управлять автомобилем и другими с механизмами не проводилось. При наличии у пациента связанных с лечением симптомов, влияющих на способность к концентрации внимания и быстроту реакции, не рекомендуется управлять автомобилем или работать с механизмами до разрешения симптоматики.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инфузий, 5 мг/мл.* По 50 мг/10 мл, 100 мг/20 мл, 250 мг/50 мл, 500 мг/100 мл Во флаконах бесцветного стекла типа I с пробкой из бромбутиловой резины, покрытой тефлоном; по 1 фл. помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭСМИЯ® (ESMYA®)

Улипристал* 277

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.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Антигестагенное.*

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 в дозе 5 мг в течение менструального цикла у большинства женщин (включая пациенток с миомой) заканчивается очередное менструальное кровотечение, а следующее не наступает. Когда прием препарата прекращается, менструальный цикл обычно возобновляется в течение 4 нед. Прямое действие на эндометрий приводит к специфичным для этого класса препаратов изменениям в эндометрии, связанным с антагонистическим действием на рецепторы прогестерона *(Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes (PAEC)*. Как правило, гистологические изменения представлены неактивным и слабо пролиферирующим эпителием и сопровождаются асимметрией роста стромы и эпителия, выраженным кистозным расширением желез со смешанными эстрогенными (митотическими) и прогестагенными (секреторными) влияниями на эпителий. Такие изменения отмечались примерно у 60% пациенток, получавших улипристал в течение 3 мес. Эти изменения обратимы и исчезают после прекращения лечения, их не следует принимать за гиперплазию эндометрия.

Примерно у 5% пациенток репродуктивного возраста с тяжелыми формами менструальных кровотечений толщина эндометрия больше 16 мм. У 10–15% пациенток, получающих улипристал, эндометрий может утолщаться (>16 мм) в ходе лечения. Это утолщение исчезает после прекращения приема препарата

табл. 5 мг, бл. 14, пач. картон. 2
Эсмия®

и возобновления менструальных кровотечений. Если утолщение эндометрия сохраняется в течение 3 мес после окончания лечения и восстановления менструального 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 гло-

булина, 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 *PAEC*. 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 примерно через 1 ч после приема его C_{max} (23,5±14,2) и (50±34,4) нг/мл соответственно. $AUC_{0-\infty}$ составляет (61,3±31,7) и (134,±83,8) нг·ч/мл соответственно. Улипристал быстро трансформируется в фармакологически активный метаболит, при этом через 1 ч после приема C_{max} составляет (9±4,4) и (20,6±10,9) нг/мл, $AUC_{0-\infty}$ — (26±12) и (63,6±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 активный 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 P-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 показано, 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 независимо 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 пациенток

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 миомами 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 миомами матки, получавших препарат в течение 3 мес, сообщалось о следующих побочных реакциях. Неблагоприятные побочные реакции представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥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 — головокружение.

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 мочевыводяших 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 — астения.

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, обратимые изменения в эндометрии, обозначаемые как *PAEC*, 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 лейпрорелин. 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 кровопотери, 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 — эритромицина 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 пациенток, получающих слабые ингибиторы изофермента CYP3A4, не требуется. Совместное применение умеренных или мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 с улипристалом не рекомендуется.

Индукторы изофермента CYP3A4. У пациенток, 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 (гестагенсодержащие таблетки, гестагенвысвобождающие системы или комбинированные пероральные контрацептивы) 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-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, гестагенвысвобождающих 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 субстраты *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 утолщение 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 аменорее 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 картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭССЕНЦИАЛЕ® Н (ESSENTIALE® N)

Фосфолипиды 317

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

р-р для в/в введ. 250 мг/5 мл, амп. темн. стекл. 5 мл, уп. контурн. пластик. 5, пач. картон. 1

Эссенциале® Н

СОСТАВ

Раствор для внутривенного введения .... 5 мл

активное вещество:

эссенциальные фосфолипиды EPL® — фосфатидилхолин из соевых бобов высушенной субстанции, содержащей 93% (3-sn-фосфатидил) холина ..... 250,00 мг

вспомогательные вещества: бензиловый спирт — 45,00 мг; дезоксихолевая кислота — 126,50 мг; натрия хлорид — 12,00 мг; натрия гидроксид — 13,40 мг; рибофлавин — 0,50 мг; вода для инъекций — до 5 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный раствор желтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гепатопротективное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эссенциальные фосфолипиды являются основными элементами структуры оболочки клеток и клеточных органелл. При болезнях печени всегда имеется повреждение оболочек печеночных клеток и их органелл, которое приводит к нарушениям активности связанных с ними ферментов и систем рецепторов, ухудшению функциональной активности печеночных клеток и снижению способности к регенерации.

Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эссенциале® Н, соответствуют по своей химической структуре эндогенным фосфолипидам, но превосходят эндогенные фосфолипиды по активности за счет более высокого содержания в них ПНЖК (эссенциальных). Встраивание этих высокоэнергетических молекул в поврежденные участки клеточных мембран гепатоцитов восстанавливает целостность печеночных клеток, способствует их регенерации. Цис-двойные связи их ПНЖК предотвращают параллельное расположение углеводородных цепей в фосфолипидах клеточных оболочек, фосфолипидная структура клеточных оболочек гепатоцитов «разрыхляется», что обусловливает повышение их текучести и эластичности, улучшает обмен веществ. Образующиеся функциональные блоки повышают активность фиксированных на мембранах ферментов и способствуют нормальному физиологическому пути протекания важнейших метаболических процессов.

Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эссенциале® Н, регулируют метаболизм липопротеинов, перенося нейтральные жиры и холестерин к местам окисления, главным образом это происходит за счет повышения способности ЛПВП связываться с холестерином.

Таким образом, оказывается нормализующее действие на метаболизм липидов и белков; на дезинтоксикационную функцию печени; на восстановление и сохранение клеточной структуры печени и фосфолипидозависимых ферментных систем, что в конечном итоге препятствует формированию соединительной ткани в печени.

При экскреции фосфолипидов в желчь происходит снижение литогенного индекса и стабилизация желчи.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Связываясь главным образом с ЛПВП, фосфатидилхолин поступает, в частности, в клетки печени.

$T_{1/2}$ холинового компонента составляет 66 ч, а ненасыщенных жирных кислот — 32 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- жировая дегенерация печени (в т.ч. при сахарном диабете);
- острые и хронические гепатиты, цирроз печени, некроз клеток печени, печеночная кома и прекома, токсические поражения печени;
- пред- и послеоперационное лечение, особенно при операциях в области гепатобилиарной зоны;
- токсикоз беременности;
- псориаз;
- радиационный синдром.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из ингредиентов препарата;
- детский возраст до 3 лет.

С осторожностью: беременность, в связи с наличием в составе препарата бензилового спирта, который может проникать через плацентарный барьер (применение препаратов, содержащих бензиловый спирт, у рожденных в срок новорожденных или недоношенных новорожденных, ассоциировалось с развитием синдрома одышки с летальным исходом).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат предназначен для в/в введения, его не следует вводить внутримышечно из-за возможных местных реакций раздражения. При отсутствии иных рекомендаций врача — 1–2 амп. (5–10 мл) или в тяжелых случаях — 2–4 амп. (10–20 мл) в день. Содержимое 2 амп. может быть введено одновременно. Нельзя смешивать в одном шприце с другими ЛС. Рекомендуется разводить раствор кровью пациента в соотношении 1:1.

При необходимости разведения препарата используется только 5 или 10% раствор декстрозы для инфузионного введения, а раствор разведенного препарата должен оставаться прозрачным в течение всего времени введения.

Нельзя разводить препарат электролитными растворами (изотонический раствор, раствор Рингера)!

Рекомендуется как можно быстрее дополнить парентеральное введение пероральным приемом препарата.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В целях оценки частоты побочных эффектов используются следующие определения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 — <1/10); нечасто (≥1/1000 — <1/100); редко (≥1/10000 — <1/1000); очень редко (<1/10000); неизвестная частота (по имеющимся данным невозможно установить частоту возникновения).

Со стороны иммунной системы: редко—из-за содержания в составе препарата бензилового спирта возможно развитие реакций повышенной чувствительности; очень редко—возможны кожные аллергические реакции

(сыпь, экзантема или крапивница); неизвестная частота — зуд.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. До настоящего времени неизвестно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует использовать только прозрачный раствор!

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для внутривенного введения, 250 мг/5 мл.* По 5 мл препарата в ампулах темного стекла с пережимом. По 5 амп. помещают в контурную упаковку из ПВХ. По 1 контурной упаковке помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н (ESSENTIALE® FORTE N)

Фосфолипиды *317*

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

СОСТАВ

Капсулы ....1 капс.

активное вещество:

эссенциальные фосфолипиды EPL® — фосфатидилхолин из соевых бобов, содержащий 76% (3-sn-фосфатидил) холина ....300 мг

вспомогательные вещества: жир твердый — 57 мг; соевых бобов масло — 36 мг; масло касторовое гидрированное — 1,6 мг; этанол (96%) — 8,1 мг; этилванилин — 1,5 мг; 4-метоксиацетофенон — 0,8 мг; α-токоферол — 0,75 мг

капсула: желатин — 67,945 мг; вода очищенная — 11,495 мг; титана диоксид (Е171) — 0,83 мг; краситель железа оксид желтый (Е172) — 2,075 мг; краситель железа оксид черный (Е172) — 0,332 мг; краситель железа оксид красный (Е172) — 0,198 мг; натрия лаурилсульфат — 0,125 мг

капс. 300 мг,
бл. 10, пач. картон. 3, 10
Эссенциале® форте Н

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Твердые желатиновые непрозрачные капсулы №1 коричневого цвета, содержащие маслянистую пастообразную массу желтовато-коричневого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Гепатопротективное.*

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эссенциальные фосфолипиды являются основными элементами структуры оболочки клеток и клеточных органелл. При болезнях печени всегда имеется повреждение оболочек печеночных клеток и их органелл, которое приводит к нарушениям активности связанных с ними ферментов и систем рецепторов, ухудшению функциональной активности печеночных клеток и снижению способности к регенерации.

Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эссенциале® форте Н, соответствуют по своей химической структуре эндогенным фосфолипидам, но превосходят эндогенные фосфолипиды по активности за счет более высокого содержания в них ПНЖК (эссенциальных жирных

кислот). Встраивание этих высокоэнергетических молекул в поврежденные участки клеточных мембран гепатоцитов восстанавливает целостность печеночных клеток, способствует их регенерации. Цис-двойные связи из ПНЖК предотвращают параллельное расположение углеводородных цепей в фосфолипидах клеточных оболочек, фосфолипидная структура клеточных оболочек гепатоцитов «разрыхляется», что обусловливает повышение их текучести и эластичности, улучшает обмен веществ.

Образующиеся функциональные блоки повышают активность фиксированных на мембранах ферментов и способствуют нормальному физиологическому пути протекания важнейших метаболических процессов.

Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эссенциале® форте Н, регулируют метаболизм липопротеинов, перенося нейтральные жиры и холестерин к местам окисления, главным образом это происходит за счет повышения способности ЛПВП связываться с холестерином.

Таким образом, оказывается нормализующее действие на метаболизм липидов и белков; на дезинтоксикационную функцию печени; на восстановление и сохранение клеточной структуры печени и фосфолипидозависимых ферментных систем, что в конечном итоге препятствует формированию соединительной ткани в печени и способствует естественному восстановлению клеток печени.

При экскреции фосфолипидов в желчь происходит снижение литогенного индекса и стабилизация желчи.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Более 90% принятых внутрь фосфолипидов всасывается в тонком кишечнике. Большая часть их расщепляется фосфолипазой А до 1-ацил-лизофосфатидилхолина, 50% которого немедленно подвергается обратному ацетилированию в полиненасыщенный фосфатидилхолин еще в ходе процесса всасывания в слизистой оболочке кишечника. Этот полиненасыщенный фосфатидилхолин с током лимфы попадает в кровь и оттуда, главным образом в связанном с ЛПВП виде, поступает в печень.

Исследования фармакокинетики у людей проводились с помощью дилинолеил-фосфатидилхолина с радиоактивной меткой (^{3}H и ^{14}C). Холиновая часть была мечена ^{3}H, а остаток линолевой кислоты имел в качестве метки ^{14}C.

C_{max} ^{3}H достигается через 6–24 ч после введения и составляет 19,9% от назначенной дозы. $T_{1/2}$ холинового компонента составляет 66 ч.

C_{max} ^{14}C достигается через 4–12 ч после введения и составляет до 27,9% от назначенной дозы. $T_{1/2}$ этого компонента составляет 32 ч.

В кале обнаруживается 2% от введенной дозы ^{3}H и 4,5% от введенной дозы ^{14}C, в моче — 6% от ^{3}H и лишь минимальное количество ^{14}C.

Оба изотопа более чем на 90% всасываются в кишечнике.

ПОКАЗАНИЯ

- хронические гепатиты; цирроз печени; жировая дистрофия печени различной этиологии; токсические поражения печени; алкогольный гепатит; нарушения функции печени при других соматических заболеваниях;
- токсикоз беременности;
- профилактика рецидивов образования желчных камней;
- псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии);
- радиационный синдром.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- известная повышенная чувствительность к фосфатидилхолину или другим вспомогательным ингредиентам препарата;

- детский возраст до 12 лет (отсутствие достаточной доказательной базы).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Капсулы следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды (примерно 1 стакан).

Для подростков старше 12 лет и массой тела более 43 кг, а также для взрослых Эссенциале® форте Н рекомендуется принимать по 2 капс. 3 раза в день во время еды.

Как правило, продолжительность применения не ограничена.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Эссенциале® форте Н обычно хорошо переносится больными.

В целях оценки частоты побочных эффектов используются следующие определения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неизвестная частота (по имеющимся данным невозможно установить частоту возникновения).

Со стороны ЖКТ: в некоторых случаях прием Эссенциале® форте Н может вызвать желудочный дискомфорт, мягкий стул или диарею.

Аллергические реакции: в очень редких случаях — возможны кожные аллергические реакции (сыпь, экзантема, крапивница, зуд).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы, 300 мг.*

1) По 10 капс. в блистере из ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,10, 11, 12, 13, 14 или 15 блистеров помещают в картонную пачку.

2) По 10 капс. в блистере из ПВХ и алюминиевой фольги. По 5 блистеров помещают в картонную пачку. По 3 картонные пачки помещают в картонную коробку.

3) По 12 капс. в блистере из ПВХ и алюминиевой фольги. По 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 блистеров помещают в картонную пачку.

4) По 15 капс. в блистере из ПВХ и алюминиевой фольги. По 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 10 блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ЭСТРО-ПАУЗА® (ESTRO-PAUSE®)

Кобра ИнтерФарм (Россия)

капс. мягк. гелевые 1538 мг, фл. 80
Эстро-Пауза®

СОСТАВ

БАД Капсулы мягкие гелевые

***Quicksorb Gels*™ . . . . . 4 капс. (1538 мг × 4)**

активные вещества:

жирные кислоты омега 3 *(EPA/DHA)*	647 мг
кальций (цитрат и карбонат)	500 мг
экстракт цветков зверобоя	300 мг
магний (цитрат и оксид)	200 мг
изофлавоноиды сои	100 мг
экстракт корня женьшеня корейского	31 мг
экстракт корня цимицифуги	80 мг

экстракт листа клевера лугового .... 40 мг
экстракт плодов витекса священного..... .... 20 мг
фитокомплекс на основе биоперина (*BioPerine*® — патентованный экстракт плода черного перца, экстракт корня имбиря, экстракт плодов красного перца)..... 6 мг

ХАРАКТЕРИСТИКА. БАД к пище. Природный комплекс для поддержания здоровья женщин в период менопаузы, при гинекологических заболеваниях и гормональном дисбалансе. Повышает уровень эстрогена. Устраняет или смягчает симптомы климактерических расстройств.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. *Противоклиматерическое, корректирующее функции мочеполовой системы, общеукрепляющее.*

Устраняет или смягчает симптомы климактерических расстройств; является естественной безопасной альтернативой гормонозаместительной терапии; выравнивает баланс женских половых гормонов, нормализуя уровень эстрогенов; укрепляет костную ткань и предупреждает развитие остеопороза; благоприятно воздействует на сексуальную жизнь, повышает либидо; используется при нарушениях менструального цикла, миоме матки, мастопатии и других женских заболеваниях; замедляет процессы старения женского организма; улучшает общее самочувствие и внешний вид; активно поддерживает здоровье женщины любого возраста.

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. *Жирные кислоты омега-3 (EPA, DHA)* снижают опасность образования тромбов и риск возникновения атеросклероза (инсультов, инфарктов), положительно воздействуют на иммунную систему. Обладают доказанной противовоспалительной активностью, сдерживают аутоиммунные реакции, становящиеся причиной воспалений. Уменьшают отечность и утреннюю скованность суставов.

Кальций (цитрат и карбонат) микроэлемент, основная роль которого — организация целостности скелетной системы, в которой находится 99% всего кальция организма. Оставшийся 1% играет важнейшую роль в свертывании крови, генерации и передаче нервных импульсов, сокращении мышечных волокон, активации определенных ферментативных систем и выделении некоторых гормонов. Недостаток кальция в организме приводит к потере костной массы (остеопороз), нервозности и раздражительности, хрупкости ногтей, экземе, бессоннице.

Экстракт цветков зверобоя обладает кровоостанавливающим и обезболивающим, противовоспалительным и вяжущим, антисептическим и ранозаживляющим, противоглистным, желчегонным и мочегонным свойствами. Он стимулирует секрецию различных желез, запускает процесс регенерации тканей, облегчает состояние при ПМС и климаксе.

Магний (цитрат и оксид) способствует нормализации давления, снижает напряженность и повышенную возбудимость, нормализует сон. Служит структурным компонентом костей и зубной эмали, а также участвует в передаче нервного сигнала, биосинтезе белка и передаче генетической информации.

Изофлавоноиды сои ослабляют приливы во время менопаузы, обладают эстрогеноподобной и антиоксидантной активностью, способствуют сохранению плотности костей и предупреждают остеопороз. Предупреждают формирование тромбов, нормализуют липидный обмен.

Экстракт корня цимицифуги содержит гликозиды, танины, фитостерины, сапонины. Оказывает эстрогеноподобное, антиклимактерическое, гипотензивное и седативное действия.

Экстракт листа клевера лугового содержит гликозиды, изофлавоны, эфирные и жирные масла, витамины С и Е, каротиноиды. Обладает противовоспалительным, антисептическим, седативным, мочегонным и потогонным действием.

Экстракт корня женьшеня применяют в качестве общеукрепляющего, тонизирующего средства, адаптогена, способствующего повышению устойчивости к неблагоприятным воздействиям внешней среды.

Экстракт плодов витекса священного применяют для регулирования менструального цикла, для снятия менопаузных нарушений, в комплексном лечении фиброзно-кистозных заболеваний женских половых органов, эндометриоза, предменструального синдрома и как альтернативный вариант заместительной гормональной терапии.

Фитокомплекс на основе биоперина обеспечивает наибольшую биодоступность, усвояемость и эффективность препарата (имбирь способствует повышению эффективности противовоспалительной и спазмолитической терапии «женских» заболеваний; перец повышает секреторную активность ЖКТ, оказывает положительное влияние на функциональное состояние системы пищеварения. Обладает жаропонижающим, антисептическим и бактерицидным свойствами).

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. В качестве дополнительного источника кальция, магния, гиперицина, флавоноидов для женщин в климактерическом периоде и для коррекции ранних проявлений климактерических расстройств.

В комплексной терапии таких гинекологических заболеваний, как миома матки, гиперплазия эндометрия, при мастопатии, нарушениях менструального цикла.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость;
- повышенная нервная возбудимость;
- бессонница;
- гипертензия;
- выраженный атеросклероз;
- прием в вечернее время;
- беременность;
- кормление грудью.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды, с пищей, запивая водой, взрослым — по 1 капс. 2 раза в день. Для максимального эффекта можно принимать до 4 капс. в день (рекомендация изготовителя). Длительность приема — 3 мес. При необходимости курс приема можно повторять.

Мягкие гелевые капсулы легко и быстро усваиваются даже чувствительным пищеварительным трактом, не раздражают желудок и обеспечивают максимальное всасывание полезных веществ

Является естественной безопасной альтернативой гормонозаместительной терапии. Хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов были доказаны в ходе клинических испытаний на базе отделения гинекологической эндокринологии МОНИИ Акушерства и Гинекологии в 2003 г. По результатам испытаний Эстро-Пауза рекомендована для практического применения в гинекологии.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы быстроусвояемые мягкие гелевые Quicksorb Gels™, 1538 мг.* Во флаконах по 80 шт.

ЭУТИРОКС® (EUTHYROX®)

Левотироксин натрия* **162**

МЕРК СЕРОНО

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: крахмал кукурузный — 25 мг; желатин — 5 мг; кроскармеллоза натрия — 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 «EM + дозировка».

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. *Восполняющее дефицит гормонов щитовидной железы.*

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 тиреотропин-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 преимущественно 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 (тироксин-связывающим глобулином, тироксинсвязывающим преальбумином и альбумином). В различных тканях происходит монодейодирование примерно 80% левотироксина с образованием трийодтиронина (T_3) и неактивных продуктов. Тиреоидные гормоны метаболизируются главным обра-

табл. 25 мкг, бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®

зом 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 оперативного лечения);
- диффузный токсический зоб, после достижения эутиреоидного состояния на фоне антитиреоидной терапии (в виде комбинированной или монотерапии);
- в качестве диагностического средства для проведения теста тиреоидной супрессии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату;
- нелеченый тиреотоксикоз;
- нелеченая гипофизарная недостаточность;
- нелеченая недостаточность надпочечников;
- применение в период беременности в комбинации с антитиреоидными средствами.

Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита и острого панкардита. Препарат содержит лактозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

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).

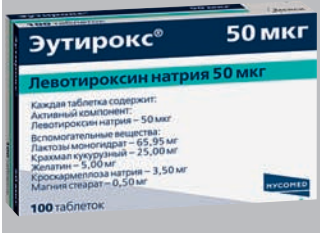


табл. 50 мкг, бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®

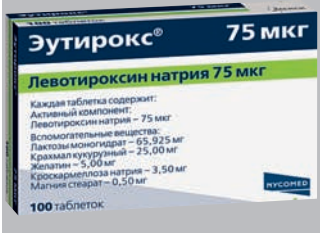


табл. 75 мкг, бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®

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 тироксинсвязывающего глобулина.

В период грудного вскармливания препарат следует принимать строго в рекомендуемых дозах, под наблюдением врача. При приеме рекомендованных терапевтических доз концентрация тиреоидного гормона, секретируемого с грудным молоком при лактации, недостаточна для того, чтобы вызвать гипертиреоз и подавление секреции ТТГ у ребенка. Нет данных о возникновении тератогенных и фетотоксичных 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 антитиреоидными средствами противопоказано, т.к. прием левотироксина натрия может потребовать увеличение доз антитиреоидных средств. Поскольку антитиреоидные средства, в отличие от левотироксина натрия, могут проникать через плаценту, то у плода может развиться 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 жидкости (полстакана воды) и не разжевывая.

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.

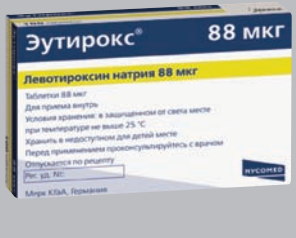


табл. 88 мкг,
бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®

табл. 100 мкг, бл. 25,
пач. картон. 4
Эутирокс®

Начальный этап заместительной терапии при гипотиреозе	
Пациенты без сердечно-сосудистых заболеваний моложе 55 лет	Начальная доза: женщины — 75–100 мкг/сут; мужчины — 100–150 мкг/сут
Пациенты 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 натрия для лечения врожденного гипотиреоза		
Возраст	Суточная доза левотироксина натрия, мкг	Доза левотироксина натрия в расчете на массу тела, мкг/кг
0- 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

Рекомендуемые дозы левотироксина натрия при различных показаниях	
Показания	Рекомендуемые дозы (Эутирокс®, мкг/сут)
Лечение эутиреоидного зоба	75–200
Профилактика рецидива после хирургического лечения эутиреоидного зоба	75–200
В комплексной терапии тиреотоксикоза	50–100
Супрессивная терапия рака щитовидной железы	150–300

Рекомендуемые дозы левотироксина натрия при различных показаниях				
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 суточную дозу препарата Эутирокс® дают в один прием за 30 мин до первого кормления. Таблетку растворяют в воде до тонкой взвеси, которую готовят 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 поддерживающей 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 антитиреоидными препара-

табл. 125 мкг, бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®

тами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач.

Для точного 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 колестирамин и колестипол (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 применять за 4–5 ч до приема указанных препаратов.

При одновременном применении с анаболическими стероидами, аспарагиназой, тамоксифеном возможно фармакокинетическое взаимодействие на уровне связывания с белками плазмы. Ингибиторы протеазы (например ритонавир, индинавир, лопинавир) 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 натрия из связи с белками плазмы, что может привести к повышению концентрации свободного T_4 и T_3. С другой стороны, фенитоин повышает интенсивность метаболизма левотироксина натрия в печени. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации тиреоидных гормонов.

табл. 137 мкг,
бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®

Левотироксин натрия может способствовать снижению эффективности гипогликемических препаратов. Поэтому 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 (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 пре-

табл. 150 мкг, бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®

табл. 112 мкг, бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®

паратами. 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.

Севеламер может уменьшать всасывание левотироксина натрия.

Ингибиторы тирозинкиназы (например, иматиниб, сунитиниб) могут снижать эффективность левотироксина натрия. Поэтому в начале или в конце курса сопутствующей терапии указанными препаратами рекомендуется 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.

Соматропин при одновременном применении с левотироксином натрия может ускорить закрытие эпифизарных зон роста.

Пропилтиоурацил, ГКС, бета-симпатолитики и йодсодержащие контрастные препараты, амиодарон ингибируют 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 лево-

тироксина 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, особенно 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 если 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 бета-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 случае 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: острой коронарной недостаточности, стенокардии, атеросклероза, артериальной гипертензии, недостаточности 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 лекарственнообусловленного гипертиреоза у пациентов с коронарной недостаточностью, сердечной недостаточностью или тахиаритмиями. 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 концентраций 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 антитиреоидными 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.* По 25 табл. в блистере из ПВХ/фольги алюминиевой или полипропилена/фольги алюминиевой; по 2 или 4 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ГЛАВА 3. НАУЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Новые возможности обезболивания послеоперационного периода

Кудыкин М.Н., д.м.н., проф., ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России

Постоянное развитие всех направлений хирургии, ее расширяющиеся возможности и очевидные успехи связаны не только с совершенствованием собственно хирургических технологий, но и с расширением возможностей анестезиологии и реанимационного пособия, формированием новых достижений в борьбе с болью как во время оперативного пособия, так и, что особенно важно, в послеоперационном периоде. И если боль вследствие операционной травмы стойко и надежно может быть взята под тотальный контроль, то послеоперационный болевой синдром (ПБС) продолжает оставаться серьезной проблемой. Даже в современной литературе, посвященной обезболиванию послеоперационного периода, существуют данные, что до 35% пациентов, перенесших хирургические вмешательства, страдают от послеоперационной боли. При этом в 45–50% случаев интенсивность боли является средней и высокой, а 15–20% пациентов отмечают, что интенсивность боли превысила ожидавшуюся [1]. Это категорически не удовлетворяет ни хирургов, ни пациентов. Кроме того, повреждение тканей при хирургической инвазии запускает каскад патофизиологических изменений в периферической и центральной нервной системе, которые приводят к формированию хронического ПБС. Например он развивается у 45% больных после торакотомии и у 40% перенесших открытую холецистэктомию [2].

В доступных обзорах литературы по обсуждаемой теме прямо указано, что до 75% больных хирургического профиля испытывают боль в послеоперационном периоде, несмотря на проводимую обезболивающую терапию [3, 4].

Основные патофизиологические механизмы формирования ПБС разнообразны и достаточно хорошо изучены. Основным фактором, приводящим к формированию ПБС, является развитие гипералгезии. В области оперативного вмешательства формируются зоны повышенной болевой чувствительности, гипералгезии (зоны сниженных болевых порогов), за счет избыточного повышения чувствительности болевых рецепторов. Различают первичную и вторичную гипералгезию. Первичная развивается в непосредственной близости от раны, в зоне поврежденных тканей. Разрушение тканей приводит к активации синтеза метаболитов арахидоновой кислоты. Сенситизация периферических ноцицепторов обусловлена действием медиаторов боли (алгогенов), выделяющихся из плазмы крови, поврежденных клеток, а также из окончаний С-афферентных волокон. Этот механизм реализуется непосредственно во время проведения оперативного пособия. Позднее вне зоны повреждения формируется вторичная гипералгезия. Она развивается в результате включения центральных механизмов сенситизации ноцицептивных нейронов, располагающихся в задних рогах спинного мозга. Развитие вторичной гипералгезии не только усиливает интенсивность острого болевого синдрома, но и является пусковым моментом для его хронизации [5–9].

Опиоидные анальгетики

Вся история медицины и хирургии даже на относительно современном этапе предусматривала системное введение опиоидных анальгетиков как основу послеоперационного обезболивания [7].

Опиоидные анальгетики уже давно не являются «золотым стандартом» лечения острой боли. Эффективность обезболивания при традиционном назначении опиоидов в качестве монотерапии не превышает 25–30%, т.к. эффективная анальгетическая доза зачастую близка к дозе, при которой развиваются угнетение дыхания, седативный эффект, парез желудочно-кишечного тракта, дисфункция желче- и мочевыводящих путей. Это негативно сказывается на состоянии оперированных больных, затрудняет их активизацию, способствует развитию респираторных и тромбоэмболических осложнений, что приводит к ограничению суточной дозы препарата и, как следствие, в большинстве случаев служит причиной неадекватного обезболивания [5, 6].

Двойственность положения заставляет врачей применять дополнительно препараты других лекарственных групп, способных потенцировать обезболивающий эффект опиоидов. Наиболее патогенетически обоснованным при этом является применение анальгетиков с противовоспалительным действием (НПВП).

Нестероидные противовоспалительные препараты

Важнейшее значение тканевого воспаления в механизмах центральной сенситизации, а следовательно, и в формировании ПБС является показанием для обязательного включения в схему лечения послеоперационной боли НПВП. В течение длительного времени НПВП считали периферическими анальгетиками, способными через обратимую блокаду ЦОГ подавлять синтез медиаторов воспаления, в первую очередь простагландинов, в тканях. Затем были получены доказательства центрального действия НПВП. Известно, что они угнетают таламический ответ на ноцицептивную стимуляцию и препятствуют повышению концентрации простагландинов в спинномозговой жидкости, что тормозит развитие вторичной гипералгезии [9].

Применение НПВП, обладающих сильным анальгетическим действием, улучшает в послеоперационном периоде качество обезболивания: увеличивает частоту достижения хороших результатов, на 30–50% уменьшает потребность в опиоидных анальгетиках, снижает частоту и характер нежелательных реакций [7].

По современным представлениям, идеальный НПВП должен соответствовать следующим критериям [7]:

- обратимо ингибировать ЦОГ;
- вызывать быстрое наступление эффекта;
- иметь короткий период полувыведения;
- не вызывать осложнений в месте инъекции.

Наибольшее применение находят препараты, имеющие форму для парентерального введения (диклофенак, кеторолак, кетопрофен, лорноксикам). Недостатком диклофенака и кетопрофена является невозможность их внутривенного введения.

Большие надежды были связаны с внедрением в клиническую практику селективных ингибиторов ЦОГ-2. На сегодняшний день из препаратов данной группы доступны мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб, вальдекоксиб и парекоксиб (инъекционная форма вальдекоксиба).

Особое внимание для лечения острых болевых синдромов привлекают НПВП с высокой анальгетической активностью, коротким периодом полувыведения, обладающие низкой частотой побочных явлений и быстрым наступлением анальгетического эффекта. С этой точки зрения заслуживает внимания препарат Дексалгин®, который содержит только правовращающий энантиомер кетопрофена. Энантиомерами (оптическими изомерами) являются пары оптических веществ — антиподов, характеризующихся противоположными по знаку и одинаковыми по величине вращениями плоскости.

Кетопрофен, являющийся рацемической смесью S(+)- и R(-)- энантиомеров, используют в качестве анальгетика и противовоспалительного агента, и он является одним из самых мощных ингибиторов синтеза простагландинов *in vitro*. Однако связь этого лекарственного препарата с повышенным риском развития серьезных желудочно-кишечных кровотечений (больше, чем при использовании других НПВП) ограничивала его широкое применение [10].

Этот недостаток кетопрофена определил дальнейшее развитие НПВП. Дело в том, что анальгетический эффект обусловлен активностью S(+)-энантиомера (декскетопрофен), в то время как R(-)-энантиомер лишен анальгетической активности [11, 12]. Кетопрофен, за счет наличия R(-)-энантиомера, показывает более выраженную активность в отношении ЦОГ-1, что следует отнести к его недостаткам (основной противовоспалительный эффект дает ингибирование ЦОГ-2, в то время как подавление ЦОГ-1 обуславливает побочные ульцерогенные эффекты). Все это говорит о том, что использование декскетопрофена (S(+)-энантиомер) дает эквивалентный эффект обезболивания по сравнению с кетопрофеном при существенно более низком риске развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. В доступной литературе имеется по крайней мере одно исследование, проведенное в Испании, которое подтверждает более низкий уровень серьезного желудочно-кишечного кровотечения при использовании декскетопрофена по сравнению с кетопрофеном [14]. Эквивалентная эффективность в отношении послеоперационной боли нашла подтверждение в мета-анализе, который был опубликован J. Barden и соавт. в 2009 г. [15].

Доказательная база

Досье клинического применения препарата Дексалгин® обширно и включает в себя несколько систематических обзоров. В одном из них [16] оценивалась эффективность декскетопрофена при острой и хронической боли и содержалась информация о 35 клинических исследованиях с участием 6380 пациентов, 3381, из которых получал декскетопрофен. Обзор рандомизированных исследований показал, что при использовании декскетопрофена (в любой дозе) в сравнении с плацебо эффективность декскетопрофена статистически выше.

Среди этого ряда исследований пять касались эффективности препарата Дексалгин® в отношении послеоперационной боли. Обезболивающее действие препарата Дексалгин® было сопоставимо по эффективности с действием других НПВП и наркотических анальгетиков либо превосходило эффективность действия препаратов сравнения из других групп. При этом о развитии серьезных побочных эффектов на фоне приема декскетопрофена (Дексалгин®) не сообщалось.

В течение нескольких лет продолжается работа по оценке эффективности применения препарата Дексалгин® для обеспечения обезболивания в послеоперационном периоде при проведении разных оперативных вмешательств.

Это связано с тем, что все большее значение придается ранней активизации пациентов в послеоперационном периоде, уменьшению глубины и продолжительности интраоперационного обезболивания, некоторым специфическим особенностям ведения анестезиологического пособия при выполнении определенных видов хирургических операций. Только за период с 2010 по 2014 г.г. в мировой печати появилось более 30 оригинальных статей, посвященных этой теме. Ряд работ представляет собой как научный, так и практический интерес в отношении применения в российской клинической практике.

Так, интересна работа турецких авторов, в которой проводится сравнение эффективности профилактики развития ПБС при превентивном назначении декскетопрофена до операции. В ходе работы было установлено, что предварительное назначение декскетопрофена статистически значимо снижает потребность в использовании дополнительных анальгетиков в послеоперационном периоде [17].

Аналогичные данные получены в отношении пациентов нейрохирургического профиля, которые получали лечение при удалении грыжи межпозвонкового диска поясничного отдела позвоночника. В плацебо-контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование были включены 60 пациентов. Все больные получали в послеоперацонном периоде обезболивание с использованием пациент-контролируемого устройства с трамадолом, 25 мг. Время первого требования послеоперационного анальгетика значительно больше было в группе, где превентивно вводился декскетопрофен, — основная группа (151,33±81,98) мин, чем в группе, где вводилось плацебо, — контроль (19±5,78) мин; $p<0,001$. Общее потребление трамадола было значительно ниже в основной группе (117,50±48,31) мг, чем в группе контроля (311,67±59,35) мг; $p<0,05$. Авторы отмечают, что эпизоды тошноты и рвоты среди побочных эффектов были значительно реже в группе, где использовался декскетопрофен ($p<0,05$) [18].

В нейрохирургической клинике в схожей по основной патологии и предпринимаемому объему хирургического лечения группе пациентов было предпринято еще одно исследование, изучающее эффективность применения декскетопрофена в сравнении с внутривенным введением парацетамола [19]. Это проспективное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование изучало анальгетическое действие парацетамола и декскетопрофена на интенсивность послеоперационной боли и динамику потребления опиатов для обезболивания. Больным предлагалось в послеоперационном периоде использовать пациент-контролируемое обезболивание (ПКО) с морфином в течение 24 ч после дискэктомии. Больных рандомизировали на группы в зависимости от назначаемого в дополнение к ПКО морфином анальгетику: парацетамол — 1 г, декскетопрофена трометамол — 50 мг или изотонический солевой раствор (плацебо, контрольная группа). Первичной конечной точкой была интенсивность боли, которую измеряли с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), а вторичной — определение уровня потребления морфина и связанные с этим побочные эффекты. Было установлено, что интенсивность боли в группе декскетопрофена была достоверно ниже, чем в контрольной ($p=0,01$), но не в группе парацетамола ($p=0,21$). В отношении накопительного потребления морфина и ассоциированных с этим побочных эффектов существенных различий между группами не выявлено. Исследование показало, что значительное (по сравнению с контрольной группой и группой, принимавшей парацетамол) снижение интенсивно-

сти боли в течение 24 ч после дискэктомии отмечалось в группе, получавшей декскетопрофен.

Особое значение приобретает качество обезболивания послеоперационного периода, когда оперативное вмешательство выполняется под местной или региональной анестезией [20]. Классическим примером такого рода операций является паховая или пупочная герниопластика. В сравнительном рандомизированном исследовании [21] была показана высокая эффективность декскетопрофена, существенно бóльшая в сравнении с одинаковой дозой диклофенака, при меньшем количестве побочных эффектов и осложнений терапии.

Актуализация лечения послеоперационной боли при выполнении большего числа лапароскопических процедур, например лапароскопической холецистэктомии, связана с тем, что все чаще этот вид операции выполняется в режиме амбулаторной процедуры. При этом пациенты, перенесшие данное вмешательство, именно из-за болей часто нуждаются в госпитализации, что увеличивает потребление опиоидных анальгетиков и, как следствие — количество побочных эффектов, вызванных опиатами. В плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность применения декскетопрофена трометамола в качестве дополнительного анальгетика при проведении ПКО трамадолом в послеоперационном периоде после лапароскопической холецистэктомии.

В исследование были включены 40 пациентов, распределенных по группам в зависимости от использованного анальгетического агента. В основной группе больные получали 600 мг трамадола и 100 мг декскетопрофена трометамола, в группе контроля к 600 мг трамадола было добавлено 100 мл 0,9% физиологического раствора для проведения ПКО. Проведенное исследование продемонстрировало, что добавление декскетопрофена трометамола статистически значимо повышает удовлетворенность пациентов лечением и уменьшает расход опиоидов. Различий в отношении частоты возникновения побочных эффектов (гипотензия, брадикардия, седация) в сравниваемых группах не отмечалось [22].

Больные гинекологического профиля составляют особую группу, поскольку требуют деликатного подхода к обезболиванию из-за возможности возникновения болевого шока при выполнении операций в промежности и на наружных половых органах, а также манипуляций в этой области в послеоперационном периоде. В сравнительном рандомизированном исследовании изучалась эффективность применения парацетамола и декскетопрофена трометамола после эпизиотомии или ушивании разрывов промежности. Субъекты были рандомизированы на группы: в основной назначалось медленное внутривенное вливание 50 мг декскетопрофена трометамола, в контрольной — внутривенно вводилось 1000 мг парацетамола. В общей сложности в исследовании участвовали 82 пациента (1-я группа — n=41, 2-я группа — n=41). Конечной точкой была оценка выраженности боли в послеоперационном периоде, оцениваемая по ВАШ. Исходные значения выраженности болевых ощущений не отличались в группах сравнения, но через 1 ч выраженность боли была ниже на 70% у пациентов в 1-й группе и на 62% — во 2-й (p=0,502), что свидетельствует о сходной эффективности этих обезболивающих средств. Авторы отмечают, что доза декскетопрофена, обеспечивающая сходный аналгезирующий эффект, в 20 раз ниже, чем эффективная доза парацетамола [23].

В исследовании со сходным дизайном была проведена оценка эффективности обезболивания послеоперационного периода проведения гистероско-

пии. Авторы показали, что применение декскетопрофена имеет более высокую эффективность для послеоперационного обезболивания при проведении гистероскопии по сравнению с парацетамолом [24]. Эти данные нашли подтверждение и в другой статье, посвященной обезболиванию пациентов гинекологических клиник при проведении гистерэктомии [25].

Целью другого клинического исследования была оценка эффективности послеоперационного обезболивания и снижения потребности в опиодах при применении декскетопрофена и лорноксикама после крупных ортопедических операций. В исследование были включены 120 пациентов после протезирования тазобедренного или коленного сустава, которое выполнялось под общим обезболиванием. Они были рандомизированы на 3 группы: внутривенные инъекции 50 мг декскетопрофена трометамола (GD), или 8 мг лорноксикама (GL), или внутривенно плацебо (GP). В послеоперационном периоде назначалось проведение ПКО морфином в болюсной дозе без непрерывного вливания. Оценка выраженности послеоперационной боли проводилась с использованием ВАШ в покое или при движении в послеоперационном периоде через 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч. Пациенты в группах GD и GL продемонстрировали значительное снижение оценки выраженности боли в покое и активном движении по сравнению с GP, с более низкими баллами в группе декскетопрофена. Пациентам в группах GD и GL значительно меньше требовалось введений морфина в послеоперационном периоде по сравнению с GP. Общий объем потребления морфина в группе GD был ниже, чем в GL. Внутривенное применение 50 мг декскетопрофена 2 раза в день и 8 мг лорноксикама 2 раза в день улучшил выраженность аналгезии и обеспечил снижение потребления морфина при выполнении основных операций в ортопедической хирургии. А при сравнении этих двух активных препаратов было обнаружено, что декскетопрофена трометамол превосходил лорноксикам в отношении анальгетической эффективности и уровня дополнительного потребления опиоидов [26].

Заключение

Обезболивание в послеоперационном периоде до сих пор является серьезной проблемой в хирургии, ПБС плохо поддается терапии и имеет тенденции перехода в хроническую форму. Современные достижения фармакологии в области создания эффективных анальгетиков помогают повысить эффективность обезболивания, качество жизни пациентов в послеоперационном периоде, а также снизить вероятность хронизации острого ПБС. В настоящее время послеоперационное обезболивание должно носить разнонаправленный поливалентный характер, а основную роль должны занять неопиоидные анальгетики, обеспечивающие высокую эффективность и безопасность терапии.

Литература

1. 1. Dolin S., Cashman J., Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain management: Evidence from published data//Br. J. Anaesth.- 2002.- 89.- P. 409–423.
2. 2. Perkins F., Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery// Anesthesiology.- 2000.- 93.- P. 1123–1133.
3. 3. Parker R.K. Use of ketorolac after lower abdominal surgery. Effect on analgesic requirement and surgical outcome// Anesthesiology.- 1994.- 80.- P. 6–12.
4. 4. Sconeboom B.A. Ketorolac trometamine: a nonsteroidal antiinflammatory analgesic used as an adjunct for general anesthesia// AANAJ.- 1992.- 60.- P. 304–307.
5. 5. Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли// М.: Аир-Арт.- 1998.
6. 6. Михайлов В.Л., Игнатова Ю.Д. Болевой синдром// Л.: Медицина.- 1990.- С. 3–5; 54–57.

7. 7. Майкл Ферранте, Тимоти Р. Вейд Бопкора. Послеоперационная боль// М.: Медицина.- 1998.
8. 8. Постернак Г.И., Ткачева М.Ю. Оценка адекватности послеоперационного обезболивания у детей// Укр. журн. экстремальной медицины им. Г.А. Можаева.- 2005.- 1.- С. 81–83.
9. 9. Павленко А.Ю., Хижняк А.А. Болевой синдром: патофизиологические механизмы развития и методы воздействия на этапах оказания медицинской помощи// Мед. неотложных состояний.- 2006.- 1 (2).- С. 29–39.
10. 10. Hernández-Diaz S., Garcia Rodriguez L.A. Association Between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Tract Bleeding/Perforation// An Overview of Epidemiologic Studies Published in the 1990s.- Arch. Int. Med.- 2000.- 160.- P. 2093-2099.
11. 11. Barbanoj M.J., Antonijoan R.M., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen// Clin. Pharmacokinet.- 2001.- 40.- P. 245–262.
12. 12. Walczak J.S. Analgesic properties of dexketoprofen trometamol// Pain Manag.- 2011.- 1 (5).- P. 409–416.
13. 13. Herrero J.F., Romero-Sandoval E.A, Gaitan G., Mazario J. Antinociception and the new COX inhibitors: research approaches and clinical perspectives. CNS Drug Rev. 2003.- 9.- 227–252.
14. 14. Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents// Drug Saf.- 2004.- 27.- 411–420.
15. 15. Barden J.L., Derry S., McQuay H.J., Moore R.A. Cochrane Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults// Database Syst. Rev.- 2009.- 4.- CD007355.
16. 16. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. BMC Clin. Pharmacol.- 2008.- 8:11 doi: 10.1186/14 72-6904-8-11.
17. 17. Kara I., Tuncer S., Erol A., Reisli R. The effects of preemptive dexketoprofen use on postoperative pain relief and tramadol consumption// Agri.- 2011.- 23 (1).- P. 18–21.
18. 18. Yazar M.A., Inan N., Ceyhan A. et al. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dexketoprofen in lumbar disc surgery. Neuro-surg. Anesthesiol.- 2011.- 23 (3).- P. 193–197.
19. 19. Tunali Y., AkHil E.F., Dilmen O.K. et al. Efficacy of intravenous paracetamol and dexketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery// J. Neurosurg. Anesthesiol.- 2013.- 25 (2).- P. 143–147.
20. 20. Yucel E., Kol I.O., Duger C. et al. Ilioinguinal-iliohypogastric nerve block within travenous dexketoprofen improves postoperative analgesia in abdominal hysterectomies// Rev. Bras. Anestesiol.- 2013.- 63 (4).- 334-9- doi: 101016/j.bjan.- 2012.07.002.
21. 21. Jamdade P.T., Porwal A., Shinde J.V. et al. Efficacy and Tolerability of Intramuscular Dexketoprofen in Postoperative Pain Management following Hernia Repair Surgery// Anesthesiol. Res. Pract.- 2011- 2011:579038. doi: 10.1155/2011/579038. Epub.- 2011 May 12.
22. 22. EkmekHi P., Kazak Bengisun Z., Kazbek B.K. et al. The efficacy of adding dexketoprofen trometamol to tramadol with patient controlled analgesia technique in post-laparoscopic cholecystectomy pain treatment Agri.- 2012; 24 (2): 63-8. doi: 10.5505/agri2012.71501.
23. 23. Akil A1, Api O., Bektas Y. et al. Paracetamol vs dexketoprofen for perineal pain relief after episiotomy or perineal tear// J. Obstet. Gynaecol.- 2014.- 34 (1).- P. 25–28.
24. 24. KoHum A., Sener M., Izmirli H. et al. Efficacy of intravenous dexketoprofen trometamol compared to intravenous paracetamol for postoperative pain management after day-case operative hysteroscopy: randomized, double-blind, placebo-controlled study// Agri.- 2014.- 26 (1).- 15–22. Turkish.
25. 25. Unal C., Cakan T., Baltaci B., Basar H. Comparison of analgesic efficacy of intravenous Paracetamol and intravenous dexketoprofen trometamol in multimodal analgesia after hysterectomy// J. Res. Med.Sci.- 2013.- 18 (10).- P. 897–903.
26. 26. Sivrikoz N., Koltka K. GMresti E. et al. Perioperative dexketoprofen or lornoxicam administration forpain management after major orthopedic surgery: a randomized, controlled study// Agri.- 2014.- 26 (1).- P. 23–28.

Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия *(Взаимодействие противоопухолевых ЛС – моноклональных антител)*

проф. Г.Л. Вышковский
проф. Е.Г. Лобанова

Осознавая значимость проблемы лекарственного взаимодействия в клинической практике, издательство РЛС® уже выпустило пять справочников 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 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.

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ	
✚	сочетание возможно
○	эффекты не изменяются
N ч	наименьший интервал между применением препаратов
☠	усиление побочных эффектов/повышение токсичности
☠	возможен летальный исход
✕	сочетание не рекомендуется
ФС	фармацевтическая совместимость
ФН	фармацевтическая несовместимость
	сочетание противопоказано
	данные отсутствуют

Взаимодействие противоопухолевых ЛС — моноклональных антител

Действующие вещества и комбинации, Фармгруппы	алемтузумаб	бевацизумаб	натализумаб	офатумумаб	панитумумаб	пертузумаб	ритуксимаб	трастузумаб	цетуксимаб
бевацизумаб					☠				
Вакцины вирусные живые	✕								
Глюкокортикостероиды			✚						
декстроза		ФН						ФН	
доксорубицин								☠	
доцетаксел						✚			
Другие ЛС								ФН	ФН
Иммунодепрессанты				☠					
иринотекан		☠ / ФН							○
ЛС — моноклональные антитела							☠		
метотрексат							○		
натрия хлорид			ФС						
оксалиплатин					✕				
Платиносодержащие ЛС							☠		
Противоопухолевые и химиотерапевтические ЛС	3 нед								
Растворы ЛС			ФН	ФН					
трастузумаб						○			
флударабин							○		
фторурацил									☠
циклофосфамид							○	☠	
эпирубицин								☠	
ПЭ и ПВХ (инфузионный пакет)								ФС	

Боль в костях (НЛР)

проф. Г.Л. Вышковский
проф. Е.Г. Лобанова

Редколлегия РЛС® продолжает публиковать в справочниках серии **Доктор** 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 диагностирования 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 реализуется принцип профильности каждого из изданий справочников **Доктор**. Так, для справочника **Доктор. Онкология и гематология** 2015 г. (19-й выпуск) создана подборка ЛС, спектр побочного действия которых включает возникновение боли в костях.

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)	Боль в костях
Альфа Д3-Тева® (Teva)	Умеренная боль в костях.
Бонефос® (Bayer Pharmaceuticals AG)	*В рамках постмаркетингового применения препарата:* сообщалось о случаях возникновения сильной боли в костях, 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.
Бусерелин-лонг ФС (Ф-Синтез ЗАО)	В начале лечения пациентов с раком предстательной железы может возникать временное усиление боли в костях.
Визанна (Bayer Pharmaceuticals AG)	*У женщин:* нечасто — боли в костях.
ВПРИВ (Shire Pharmaceutical Contracts Limited)	*Более чем у 1 пациента с болезнью Гоше I типа:* очень часто — боли в костях.
Граноцит® 34 (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	*При применении Граноцита® 34 у здоровых людей:* наиболее часто — в т.ч. боль в костях (23%). Риск возникновения болей был выше у лиц, имеющих повышенное количество лейкоцитов в крови, особенно если число лейкоцитов превышало $50 \cdot 10^9$/л. Лейкоцитоз $\geq 50 \cdot 10^9$/л отмечался у 24% доноров, и связанная с аферезом тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9$/л) наблюдалась у 42% доноров. *При применении Граноцита® 34 при нейтропении, вызванной химиотерапией:* несколько чаще отмечались в т.ч. боли в костях.
Ксефокам® (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	*Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения:* редко — боли в костях.
Ксефокам® рапид (Takeda Pharmaceuticals Limited Liability Company)	Редко — боли в костях.
Нексавар® (Bayer Pharmaceuticals AG)	*В процессе постмаркетинговых наблюдений:* очень часто — болевой синдром различной локализации, в т.ч. боль в костях.
Резокластин ФС (Ф-Синтез ЗАО)	Часто — боли в костях.
Силденафил (Северная звезда)	*При использовании препарата Силденафил в дозах, превышающих рекомендуемые,* — боли в костях.
Спитомин® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Боль в костях.
Таксотер® (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»)	*Препарат Таксотер® в комбинации с трастузумабом:* наблюдались костные боли.

Торговое название (фирма)	Боль в костях
Ультоп® (KRKA)	В редких случаях может возникать боль в костях.
Филахромин® ФС (Ф-Синтез ЗАО)	Очень часто — боль в костях (чаще отмечаются у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными гастроинтестинальными стромальными опухолями).
Фороза® (Сандоз ЗАО)	Часто — боль в костях; редко — выраженные боли в костях.
Эсмия® (Gedeon Richter)	*В ходе двух исследований III фазы у пациенток с миомами матки, получавших препарат в течение 3 мес:* часто — боли в костях.

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. Звартау.- 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 словарей).
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. Виноградова.- 4-е изд., испр.- СПб.: СпецЛит, 2006.- 864 с.
9. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии/ Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова и др.; под. ред. И.М. Перцева.- Харьков: Мегаполис, 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.: Инфомедиа Паблишерз, 2003.- 264 с.
12. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Руководство по микронутриентологии. Роль и значение биологически активных добавок к пище.- М.: Триада-Х, 2006.- 264 с.
13. Государственная фармакопея Российской Федерации.- 12-е изд.- М.: Научный центр экспертизы 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 положения. ОСТ ГИСЛС №91500.05.0002.- 2001.
16. Государственный реестр лекарственных средств.- Интернет-версия Госреестра лекарственных средств, 2014 г.- www.grls.rosminzdrav.ru.
17. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т.- М.: Медицинский 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. Единый перечень товаров, подлежащих санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) на таможенной границе и таможенной территории таможенного союза, утвержден Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299 (в ред. Решений КТС от 17.08.2010. № 341, от 20.09.2010. от 20.09.2010. № 383, от 14.10.2010. № 432).
20. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения.- СПб.: Питер, 2001.- 448 с. (Серия «Краткий справочник»).
21. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. USP DI, рус. изд.: в 6 вып.- М.: РЦ Фармединфо.- Вып. 5: Лекарственные средства, применяемые в онкологии.- 1999. - 284 с.
22. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия»/ Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич.- М.: Литтерра, 2005.- 288 с.
23. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману/ Под общей редакцией А.Г. Гилмана, пер. с англ.- М.: Практика, 2006.- 1648 с.
24. Клинические рекомендации для практикующих врачей / Пер. с англ.; под ред. И.Н. Денисова, В.И. Кулакова, Р.М. Хаитова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.- 1248 с.
25. Краткая медицинская энциклопедия: в 2 т./ Гл. ред. В.И. Покровский. - 3-е изд.- М.: Мед. энциклопедия, Крон-Пресс, 1994.- Т. 1.- 608 с.; Т. 2.- 544 с.

26. Лекарственные средства. Вып. 3/ Под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина; отв. ред. Л.Е. Зиганшина.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.- 800 с.
27. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 16-е изд., М.: Новая Волна, 2010.- 1216 с.
28. 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.
29. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология.- СПб.: Фолиант, 2000.- 524 с.
30. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии: Руководство для врачей.- СПб.: Фолиант, 2001.- 736 с.
31. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей/ Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой.- М.: Бионика, 2002.- 356 с.
32. 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.
33. Письмо Минздрава РФ № 25-4/10/2-1971 от 21 марта 2013 г.«Об изменении требований к обороту некоторых сильнодействующих веществ».
34. Полный медицинский справочник/ Пер. с англ. Е. Махияновой и И.Древаль.- М.: АСТ, Астрель, 2006.- 1104 с.
35. 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 и дополнениями 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, 8 декабря 2011 г.; 22 февраля, 3 марта, 23 апреля, 18 мая, 4 сентября, 1 октября, 19, 23 ноября 2012 г.; 4, 26 февраля, 13 июня, 10 июля, 9 сентября, 7 ноября, 16 декабря 2013 г.; 22 марта, 31 мая, 23 июня 2014 г.).
36. Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2007 г. №964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ».
37. 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».
38. Постановление Правительства РФ от 17 июля 2014 г. №670 «О внесении изменений в Правила государственной регистрации медицинских изделий».
39. Постановление Правительства РФ от 28 августа 2014 г. №871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
40. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии/ Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова.- Смоленск: МАКМАХ, 2007.- 464 с.
41. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 августа 2012 г. №54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления».
42. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22 апреля 2014 г. №183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».
43. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 января 2014 г. №30н «Об утверждении порядка включения лекарственных средств для медицинского применения в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».
44. Противоопухолевая химиотерапия: Справочник/ Под ред. Н.И. Переводчиковой.- М.: Медицина, 1993. - 224 с.
45. Распоряжение Правительства РФ от 19 декабря 2013 г. №2427-р «Об установлении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2014 год».
46. 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).
47. Реестр продукции, прошедшей государственную регистрацию.- Интернет-версия реестра санитарно-эпидемиологических заключений Роспотребнадзора, 2014 г.- www.rospotrebnadzor.ru.
48. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология/ Пер. с англ.- М.: Мир, 2000.- 592 с.
49. Руководство по лабораторным методам диагностики.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 800 с.
50. 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.
51. Руководство по рациональному использованию лекарственных средств/ Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, Р.У. Хабриева, Л.Е. Зиганшиной.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 768 с.
52. Справочник лекарственных средств с типовыми фармстатьями для отработки навыков и умений выбирать лекарственные средства для больных с различными заболеваниями/ Под ред. Р.У. Хабриева.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 512 с.
53. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета.- М.: Ньюдиамед, 2009.- 480 с.
54. Справочник-путеводитель практикующего врача. 2000 болезней от А до Я / Под ред. И.Н. Денисова, Э.Г. Улумбекова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 1328 с.
55. Терапевтический справочник Вашингтонского университета.- 2-е изд.- М.: Практика, 2000.- 880 с.
56. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система).- Вып. XV.- М.: Эхо, 2014.- 1020 с.
57. Федеральный закон №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств».
58. Федеральный реестр биологически активных добавок к пище.- 3-е изд., перераб. и доп.- М.: Когелет, 2002.- 432 с.
59. Шашкова Г.В., Лепахин В.К., Бешлиева Е.Д. Справочник синонимов лекарственных средств.- 15-е изд., перераб. и доп.- М.: ФАРМЕДИНФО, 2013.- 624 с.
60. 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.
61. Энциклопедический словарь медицинских терминов/ Гл. ред. В.И. Покровский.- 2-е изд.- М.: Медицина, 2001.- 960 с.
62. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации/ Г.Я. Шварц.- М.: Литтерра, 2008.- 576 с.
63. Энциклопедия взаимодействий лекарственных препаратов/ Под ред. Е.Г. Лобановой, Г.Л. Вышковского.- М.: ВЕДАНТА, 2013.- 1360 с.
64. Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практикующих врачей/ М.И. Давыдов, 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).
65. Южаков С.Д. Лекарственные средства. Полный словарь-справочник.- М.: Эксмо, 2010.- 672 с.
66. ATC Index with DDDs/WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2005.- 128 p.
67. 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.
68. Cancer Medicine.- 5th ed.- Canada: Harcourt Publishers Ltd., 2000.- 2900 p.
69. 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.
70. 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.
71. Coustan D.R., Mochizuki. Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy.- 3rd ed.- Philadelphia; New York: Lappincott-Raven publishers, 1998.- 510 p.
72. Encyclopedia of Cancer: 2 v.- Gale Group, 2002.- V. 1.- 586 p.- V. 2.- 670 p.
73. International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances.- Geneve: World Health Organization, 1996.- №9. - 890 p.
74. Lillmann H., Mohr K., Liegler A., Bieger D. Color atlas of Pharmacology.- 2nd ed.- Stuttgart; New York: Thieme, 2000.- 386 p.

75. PDR Medical Dictionary.- 2nd ed.- Medical Economics Company, 2000.- 2098 p.
76. PDR for Herbal Medicines.- 2nd ed.- Thomson PDR, 2000.- 862 p.
77. PDR Generics.- 3rd ed.- Medical Economics Data, 1997.- 3214 p.
78. Physicians Desk Reference.- 66th ed.- 2012.- 3152 p.
79. Physicians Desk Reference. Companion Guide.- Medical Economics Company, 2002.- 1736 p.
80. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. Pharmacology.- 4th ed.- Edinburgh; London; New York; Philadelphia; Sydney; Toronto: Churchill Livingston, 1999.- 830 p.
81. Red Book 2002 Drug Topics.- Thomson Medical Economics, 2002.- 840 p.
82. Rote Liste 2012.- Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main.- 2012.- 2224 p.
83. Side Effects of Drugs Annual/ Ed. by J.K. Aronson.- Elsevier.- 2012.- 1104 p.
84. Stockley's Drug Interactions/ Ed. by Karen Baxter.- 9th ed.- London-Chicago, Pharmaceutical Press, 2010.- 1798 p.
85. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.- 13th ed.- Merck and Co., Inc., USA, 2001.- 2590 p.
86. 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.
87. USP Dispensing Iinformation. V. 1.- 23rd ed.- Micromedex, Inc., USA, 2003.- 3052 p.

Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор
Справочное издание для врачей
Выпуск 19
Доктор. Онкология и гематология

Подписано в печать 11.03.2015.
Выход в свет 11.04.2015
Формат 70x100/32. 12,5 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 с готового электронного оригинал-макета
ОАО «Первая Образцовая типография»,
филиал «Дом печати — ВЯТКА»
610033, г. Киров, ул. Московская, 122