

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



ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Шаблоны процедурных листов



Учебное пособие

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

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

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

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

Учебное пособие

Санкт-Петербург
«НП-Принт»
2021

УДК 616-006.6

ББК 55.6

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

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

**55.6 Особенности использования противоопухолевых лекарственных препаратов при лечении
колоректального рака. Шаблоны процедурных листов: учебное пособие для врачей и обу-
чающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.— СПб.:
НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2021.— 184 с.**

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

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

УДК 616-006.6

ББК 55.6

ISBN 978-5-6046978-4-9

УТВЕРЖДЕНО

В КАЧЕСТВЕ УЧЕБНОГО ПОСОБИЯ

УЧЕНЫМ СОВЕТОМ ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н. Н. ПЕТРОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ,

ПРОТОКОЛ № 11 ОТ 12 ОКТЯБРЯ 2021 Г.

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

ISBN 978-5-6046978-4-9

© Ткаченко Е. В., коллектив авторов, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	9
ГЛАВА 1. ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	10
1.1. Правила введения противоопухолевых препаратов.....	10
1.2. Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов.....	11
ГЛАВА 2. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ.....	12
2.1. Оксалиплатин.....	12
2.2. 5-фторурацил.....	13
2.3. Капецитабин.....	16
2.4. Иринотекан.....	21
2.5. Кальция фолинат.....	24
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	26
3.1. Цетуксимаб.....	26
3.2. Панитумумаб.....	29
3.3. Бевацизумаб.....	32
3.4. Афлиберцепт.....	35
3.5. Рамуцирумаб.....	39
3.6. Дабрафениб.....	43
3.7. Траметиниб.....	47
3.8. Регорафениб.....	52
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНООНКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ.....	59
4.1. Ниволумаб.....	59
4.2. Пембролизумаб.....	64
4.3. Ипилимумаб.....	66
ГЛАВА 5. ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ.....	73
5.1. Золедроновая кислота.....	73
5.2. Клодроновая кислота.....	75
5.3. Деносумаб.....	78
ГЛАВА 6. ШАБЛОНЫ ПРОЦЕДУРНЫХ ЛИСТОВ.....	80
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СПИСОК ПРЕПАРАТОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ФЛЕБИТЫ (РН, ОСМОЛЯРНСТЬ).....	159
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. АЛГОРИТМ ВЫБОРА УСТРОЙСТВА ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА.....	163
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ЭМЕТОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	164
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЭКСТРАВАЗАЦИИ.....	166
ПРИЛОЖЕНИЕ 5. РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ХИМИОТЕРАПИИ.....	167
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	169
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	187

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-ФУ — 5-фторурацил
5'-ДФУР — 5'-дезоксидефторуридин
5'-ДФЦТ — 5'-дезоксидефторцитидин
АД — артериальное давление
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТФ — аденозинтрифосфат
АТЭО — артериальные тромбоэмболические осложнения
ВБП — выживаемость без прогрессирования
ВГН — верхняя граница нормы
Г6ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГКС — глюкокортикостероиды
Г-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ДЭГФ — диэтилгексилфталат
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
дТдФаза — тимидинфосфорилаза
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБЛ — интерстициальная болезнь легких
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМТ — индекс массы тела
КК — креатинкиназа
ЛС — лекарственное средство
МАГА — микроангиопатическая гемолитическая анемия
мКРР — метастатический колоректальный рак
МНО — международное нормализованное отношение
МРТ — магнитно-резонансная томография
НМРЛ — немелкоклеточный рак легких
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НР — нежелательные реакции
ОВ — общая выживаемость
ОВС — окклюзия вен сетчатки
ОМА — остеомодифицирующие агенты
ПВХ — поливинилхлорид
ПРК — плоскоклеточный рак кожи
РНК — рибонуклеиновая кислота
РЭФР — рецептор эпидермального фактора роста
СОЗЛ — синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии
ТОТМ — триоктилтримеллитат
ТС — тимидилат синтаза
УДФ — уридин-5-дифосфат (УДФ-глюкуронилтрансфераза — уридин-5-дифосфат
глюкуронилтрансфераза, УДФ-ГТ)
УТФ — уридина трифосфат
ФБАЛ — α -фтор- β -аланин

ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка (сердца)
 ФдУМФ — 5-фтор-2-дезоксифосфат
 ФУТФ — 5-фторуридина трифосфат
 ХТ — химиотерапия
 ЦНС — центральная нервная система
 ЦСР — центральная серозная ретинопатия
 ЭКГ — электрокардиограмма
 AUC — Area Under the Curve [площадь под (фармакокинетической) кривой] — фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения
 BCRP — Breast Cancer Resistance Protein (белок устойчивости рака молочной железы)
 BRAF — Serine/threonine-protein kinase B-raf (серинтреониновая протеинкиназа B-raf)
 BSA — Body surface area (площадь поверхности тела)
 CHO — Chinese hamster ovary (клетки яичника китайского хомячка)
 CTLA-4 — cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4)
 DPD (ДПД) — Dihydropyrimidine dehydrogenase (дигидропиримидин дегидрогеназа)
 EGFR — epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста)
 ERK — extracellular signal-regulated kinase (киназа, регулируемая внеклеточными сигналами)
 FGFR — Fibroblast growth factor receptor (рецептор фактора роста фибробластов)
 FLOX — режим химиотерапии, применяемый при лечении колоректального рака [состоит из: фторурацила, который вводится болюсно — (F)luorouracil; фолиниевой кислоты в виде фолината кальция (лейковорина) — Folinic acid, calcium salt (L)eucovorin; оксалиплатина — (OX)aliplatin]
 FOLFIRI — режим химиотерапии, применяемый при лечении колоректального рака [состоит из: фолиниевой кислоты в виде фолината кальция (лейковорина) — (FOL)inic acid, calcium salt; фторурацила — (F)luorouracil; иринотекана — (I)rinotecan]
 FOLFOX — режим химиотерапии, применяемый при лечении колоректального рака [состоит из: фолиниевой кислоты в виде фолината кальция (лейковорина) — (FOL)inic acid, calcium salt; фторурацила — (F)luorouracil; оксалиплатина — (OX)aliplatin]
 FOLFOXIRI — режим химиотерапии, применяемый при лечении колоректального рака [состоит из: фолиниевой кислоты в виде фолината кальция (лейковорина) — (FOL)inic acid, calcium salt; фторурацила — (F)luorouracil; оксалиплатина — (OX)aliplatin; иринотекана — (I)rinotecan]
 IFL (ИФЛ) — режим химиотерапии, применяемый при лечении колоректального рака [состоит из: иринотекана — (I)rinotecan; фторурацила — (F)luorouracil; фолиниевой кислоты в виде фолината кальция (лейковорина) — Folinic acid, calcium salt (L)eucovorin;]
 KIT — receptor tyrosine kinase type III (рецептор тирозинкиназы типа III)
 KRAS — Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Кирстен)
 MEK — Mitogen-activated Extracellular Signal-regulated Kinase (митоген-активированная регулируемая внеклеточным сигналом киназа)

NCI — National Cancer Institute (Национальный институт рака США)

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

NRAS — neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog (гомолог вирусного онкогена нейробластомы саркомы крысы)

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

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

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

PDGFR — Platelet-derived growth factor receptor (рецептор тромбоцитарного фактора роста)

P-gp — P-glycoprotein (P-гликопротеин)

PIGF — Placental growth factor (плацентарный фактор роста)

p.o. — per os (через рот)

RAF-киназа — Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (киназа быстроразвивающейся фибросаркомы)

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

RAS — Rat sarcoma (крысиная саркома)

RAS/RAF/MEK/ERK pathway — внутриклеточный путь каскадной передачи сигнала

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

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

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

RET — Rearranged during Transfection (переупорядоченный во время трансфекции)

UGT1A1 — уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза

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

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

XELIRI — режим химиотерапии, применяемый при лечении колоректального рака [состоит из: капецитабина — Capecitabine, синоним кселода — (XEL)oda; иринотекана — (I)rinotecan]

XELOX — режим химиотерапии, применяемый при лечении колоректального рака [состоит из: капецитабина — Capecitabine, синоним кселода — Xeloda) — (XEL)oda; оксалиплатина — (OX)aliplatin]

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

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

ГЛАВА 1. ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

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

1.1. Правила введения противоопухолевых препаратов

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

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

- Согласно Методическому руководству по Венозному доступу (утвержденному МЗ РФ в 2019) для сосудистого русла, имеет значение pH и осмолярность лекарственного средства. От этих параметров зависит выбор устройства сосудистого доступа (Приложение 1). Нейтральные растворы можно вводить в периферические вены через катетеры краткосрочного использования. Кислые и щелочные растворы важно вводить в центральные вены для достижения гемодилюции вводимых средств. Гемодилюция или буферизация кровью уровня pH (ниже 4,1 и выше 9,0) лекарственных средств является ключевым аспектом для защиты эндотелия вен от очень кислых или щелочных растворов (Приложение 2).

1.2. Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов

Противоопухолевые лекарственные средства часто оказывают токсическое действие на желудочно-кишечный тракт, вызывая такие осложнения, как воспаление слизистых оболочек (мукозиты), гепатотоксичность, диарея, тошнота и рвота. Тошнота и рвота являются одними из самых часто встречающихся нежелательных явлений лекарственной противоопухолевой терапии, что снижает качество жизни пациента и может приводить к серьезным последствиям (обезвоживанию и электролитным сдвигам) — см. эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов (табл. 1, Приложение 3).

ГЛАВА 2. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Цитостатические препараты, называемые по-другому химиопрепаратами, оказывают лечебное действие через торможение пролиферации опухоли или необратимое повреждение опухолевых клеток.

Каждый препарат обладает уникальными характеристиками. По механизму действия химиопрепараты, используемые при колоректальном раке, можно разделить на алкилирующие агенты (оксалиплатин), антиметаболиты (фторурацил и капецитабин) и препараты растительного происхождения — деполимеризатор и стабилизатор микротрубочек — иринотекан. Разный механизм действия обуславливает разные особенности использования этих препаратов и проявления нежелательных явлений.

2.1. Оксалиплатин

Механизм противоопухолевого эффекта оксалиплатина основан на цитотоксическом действии и до конца не изучен. Предположительно оксалиплатин образует меж- и внутривещевые связи с ДНК, ингибируя тем самым фазы ее репликации и транскрипции. Действие проявляется вне зависимости от фазы клеточного цикла. При применении с фторурацилом наблюдается синергизм цитотоксического действия.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

В 1 мл концентрата содержится:

активное вещество: оксалиплатин — 5 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, вода для инъекций.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Раствор для инъекций применяют внутривенно после разведения препарата в 250–500 мл 5% раствора глюкозы. Концентрация препарата в растворе должна быть не более 0,2 мг/мл.

Гипергидратации при применении препарата не требуется.

Длительность инфузии

Препарат необходимо вводить в течение 2–6 часов.

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

При взаимодействии с *алюминием* возможно образование осадка и снижение активности оксалиплатина.

Оксалиплатин фармацевтически несовместим с 0,9% *раствором натрия хлорида* и другими растворами, содержащими *хлориды*, а также *щелочными растворами* и другими препаратами в одной и той же инфузионной системе (особенно с 5-фторурацилом и фолиевой кислотой).

Ослабляет эффективность иммунизации *инактивированными вакцинами*; при использовании вакцин, содержащих *живые вирусы*, усиливает репликацию вируса и побочные эффекты вакцинации.

Потенцирует нейротоксическое действие *других противоопухолевых средств*, миелосупрессию, индуцированную миелотоксичными препаратами и лучевой терапией.

Часто симптомы сенсорной нейропатии провоцируются *холодом*.

Совместим в комбинациях с другими противоопухолевыми препаратами, включая 5-фторурацил (синергическое цитотоксическое действие).

Если оксалиплатин применяется в комбинации с фторурацилом, инфузия оксалиплатина должна предшествовать введению фторурацила.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомами передозировки являются миелосупрессия, нейротоксичность, диарея, тошнота, рвота.

Антидот к оксалиплатину неизвестен.

Лечение: гематологический контроль и симптоматическая терапия.

Особые указания

Сосудистый доступ: центральный венозный доступ. При предполагаемом лечении свыше 6 месяцев рекомендована установка порт-системы на раннем этапе лечения.

Регулярно (раз в неделю), а также перед каждым введением препарата следует проводить контроль форменных элементов периферической крови и показателей функции почек и печени.

Перед началом каждого введения и в ходе лечения следует проводить неврологическое обследование пациентов на предмет выявления признаков нейротоксичности, особенно в случае применения оксалиплатина с другими препаратами, оказывающими специфическое токсическое влияние на нервную систему. Больных следует проинформировать о возможности сохранения симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения. Локализованные умеренные парестезии с функциональными нарушениями могут сохраняться до 3 лет после окончания применения препарата в целях адъювантной терапии.

При появлении респираторных симптомов (сухой кашель, диспноэ, хрипы или выявление легочных инфильтратов при рентгенологическом исследовании) лечение оксалиплатином следует приостановить до исключения наличия интерстициального пневмонита. Такие симптомы, как дегидратация, паралитический илеус, непроходимость кишечника, гипокалиемия, метаболический ацидоз и почечная недостаточность, могут быть обусловлены выраженной диареей или рвотой, особенно при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом.

Больных с аллергическими реакциями на другие соединения платины в анамнезе следует контролировать на наличие аллергических симптомов. В случае реакции на оксалиплатин, подобной анафилактической, инфузию следует немедленно прервать и назначить соответствующее симптоматическое лечение. Дальнейшее применение оксалиплатина в случае развития аллергических реакций противопоказано.

Условия хранения

Список Б. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. После разведения препарат может храниться 6 часов при комнатной температуре (20–25 °С) или до 24 часов — при хранении в холодильнике при температуре 2–8 °С.

2.2. 5-фторурацил

Фторурацил — противоопухолевое (цитостатическое) средство, антиметаболит урацила. Фторурацил нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК, угнетая деление раковых клеток. Механизм действия определяется метаболическим превращением его в 5-фтор-дезоксидиурин-монофосфат и 5-фторуридина трифосфат.

5-фтор-дезоксифторидин-монофосфат — конкурентный ингибитор фермента тимидинсинтазы, что ведет к блокированию синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты. Блокирует реакцию метилирования дезоксифторидиновой кислоты и ее превращение в тимидиловую кислоту, что приводит к дефициту тимидина. Фторурацил подавляет синтез рибонуклеиновой кислоты путем включения 5-фторурацидина трифосфата в ее структуру, вместо уридина трифосфата. Это приводит к нарушению процессинга рибонуклеиновой кислоты и синтеза белка.

Фторурацил обладает высокой миелотоксичностью и гастроинтестинальной токсичностью. Максимальная эффективность действия наблюдается в пролиферативных тканях (костный мозг, кожа, слизистая оболочка). В отличие от многих противоопухолевых препаратов эффективен при опухолях желудочно-кишечного тракта.

Относительно высокотоксичен, особенно сильно нарушает функцию костного мозга и желудочно-кишечного тракта.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл.

Состав

1 мл раствора содержит:

активное вещество: 5-фторурацил 50 мг;

вспомогательные вещества: натрия гидроксид 14,7 мг, вода для инъекций 966,7 мг.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Препарат вводят внутривенно струйно или путем медленной инфузии, внутриаптериально, внутриволостно.

Для улучшения переносимости фторурацила больным иногда назначают кальция фоллинат.

При применении в сочетании с кальция фоллинатом дозу 5-фторурацила обычно уменьшают на 25–30%.

Перед применением раствора 5-фторурацила в случае образования осадка под воздействием низких температур раствор следует нагреть до 60 °С, энергично встряхивая, и затем охладить до комнатной температуры. Если осадок не растворился, препарат необходимо утилизировать с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Кальция фоллинат усиливает терапевтический и токсический эффекты 5-фторурацила.

При применении в комбинации с другими цитостатиками и интерфероном-альфа также может наблюдаться усиление как противоопухолевого эффекта, так и токсичности фторурацила.

При длительном совместном применении с митомизином наблюдалось появление гемолитического уремиического синдрома.

При комбинированной терапии в сочетании с другими препаратами, угнетающими функцию костного мозга, требуется коррекция доз 5-фторурацила.

При одновременном применении 5-фторурацила и антрациклинов может усиливаться кардиотоксический эффект последних.

При одновременном приеме с ингибиторами фермента дигидропиримидин дегидрогеназы, ответственного за катаболизм эндогенных и фторированных пиримидинов (бри-вудин, соривудин), значительно увеличивается токсичность 5-фторурацила. Препарат не следует применять после и совместно с терапией аминифеназолом, фенилбутазолом и сульфонамидом.

Хлордиазопоксид, дисульфирам, гризеофульвин и изониазид могут усиливать активность 5-фторурацила.

Фторурацил может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. Применение *живых вакцин* в период лечения 5-фторурацилом может привести к усиленной репликации вируса.

Левамизол может усиливать гепатотоксичность 5-фторурацила.

Метронидазол и циметидин могут повышать концентрацию 5-фторурацила в плазме, тем самым повышая его токсические эффекты.

Тиазиды могут усиливать миелотоксичность 5-фторурацила.

При одновременном применении 5-фторурацила, *фолиновой кислоты* и *винорельбина* возможно развитие воспаления слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта.

Если фторурацил применяется в комбинации с *оксалиплатином*, инфузия оксалиплатина должна предшествовать введению фторурацила.

Если фторурацил применяется в комбинации с *кальция фолинатом*, кальция фолинат вводят внутривенно капельно, перед введением фторурацила.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы: сонливость, тошнота, рвота, диарея, язвенный стоматит и желудочно-кишечное кровотечение, угнетение функции костного мозга (тромбоцитопения, лейкопения и агранулоцитоз).

Лечение

Симптоматическое. Специфический антидот к фторурацилу неизвестен.

Возможно применение трансфузии лейкоцитарного и тромбоцитарного концентратов, необходимо корректировать электролитный баланс.

Особые указания

Сосудистый доступ: центральный венозный доступ. При предполагаемом лечении свыше 6 месяцев рекомендована установка порт-системы на раннем этапе лечения.

При адекватно подобранной терапии 5-фторурацилом обычно развивается лейкопения. Минимальное количество лейкоцитов обычно наблюдается в период между 7–14-м днями первого курса терапии, но иногда этот минимум может наблюдаться и через 20 дней, который возвращается к норме к 30 дню терапии. В процессе терапии 5-фторурацилом необходимо не реже одного раза в неделю выполнять клинический анализ крови.

При появлении стоматита, диареи, кровотечения из желудочно-кишечного тракта или любой другой локализации лечение препаратом необходимо прекратить до исчезновения этих симптомов.

При значительном снижении массы тела, сниженной функции костного мозга, нарушении функции печени или почек в ранний послеоперационный период (до 30 дней) после обширного хирургического вмешательства начальная доза должна быть уменьшена на 1/3 или 1/2.

Следует соблюдать осторожность при назначении больным, ранее подвергавшимся воздействию высоких доз радиации на область малого таза или получавшим алкилирующие препараты.

Поскольку при одновременном приеме с ингибиторами фермента дигидропириимидин дегидрогеназы (бривудин, соривудин) значительно увеличивается токсичность 5-фторурацила, необходим перерыв перед приемом препарата 5-фторурацила для восстановления активности эндогенных и фторированных пиримидинов.

Препарат следует предохранить от воздействия света, предпочтительнее использовать насос инфузионный эластомерный с фиксированной скоростью введения при длительных инфузиях (от 12 часов и более).

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Применять можно только свежеприготовленный раствор и только однократно.

Справочная информация

Дигидропиримидин дегидрогеназа (DPD) — один из основных ферментов, участвующих в катаболизме фторурацила, под его воздействием последний превращается во фтор-5,6-дигидроурацил, а затем во фтор-уреидопропионат и в конце концов — во фтор-б-аланин. DPD находится в основном в печени, где происходит 80% катаболизма фторурацила.

Низкая экспрессия DPD определяет большую эффективность терапии препаратами фторурацила, но в то же время является негативным прогностическим фактором.

С другой стороны, полное отсутствие DPD — опасный наследственный аутосомно-рецессивный синдром, который может быть связан с развитием потенциально летальных осложнений терапии фторурацилом (в первую очередь, в результате диареи). Однако частота встречаемости DPD-синдрома недостаточно высока, чтобы рекомендовать рутинное определение данного фермента.

2.3. Капецитабин

Капецитабин — производное фторпиримидина карбамата, пероральный цитостатик, активирующийся в ткани опухоли и оказывающий на нее селективное цитотоксическое действие. *In vitro* капецитабин не обладает цитотоксическим эффектом, *in vivo* превращается в 5-фторурацил (5-ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму. Образование 5-ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора — тимидинфосфорилазы (дТдФазы), что сводит к минимуму системное воздействие 5-ФУ на здоровые ткани организма.

Последовательная ферментная биотрансформация капецитабина в 5-ФУ создает более высокие концентрации препарата в тканях опухоли, чем в окружающих здоровых тканях. После перорального назначения капецитабина больным раком толстой кишки концентрация 5-ФУ в ткани опухоли больше его концентрации в прилежащих здоровых тканях в 3,2 раза. Соотношение концентраций 5-ФУ в ткани опухоли и плазме — 21,4, соотношение его концентрации в здоровых тканях и в плазме — 8,9. Активность тимидинфосфорилазы в первичной колоректальной опухоли также в 4 раза выше, чем в прилежащих здоровых тканях.

В опухолевых клетках у больных раком молочной железы, желудка, толстой кишки, шейки матки и яичников содержится больше тимидинфосфорилазы, способной превращать 5'-ДФУР (5'-дезоксид-5-фторуридин) в 5-ФУ, чем в соответствующих здоровых тканях.

Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют 5-ФУ в 5-фтор-2-дезоксидуридина монофосфат (ФдУМФ) и 5-фторуридина трифосфат (ФУТФ). Эти метаболиты повреждают клетки посредством двух различных механизмов. Во-первых, ФдУМФ и фолатный кофактор N5-10-метилентетрагидрофолат связываются с тимидилат синтазой (ТС) с образованием ковалентно связанного третичного комплекса. Это связывание подавляет образование тимидилата из урацила. Тимидилат является необходимым предшественни-

ком тимидина трифосфата, который, в свою очередь, крайне важен для синтеза ДНК, так что недостаток этого вещества может привести к угнетению клеточного деления. Во-вторых, в процессе синтеза РНК транскрипционные ферменты ядра могут ошибочно включить в нее ФУТФ вместо уридина трифосфата (УТФ). Эта метаболическая «ошибка» нарушает процессинг РНК и синтез белка.

Противоопухолевое действие

Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы, при неэффективности химиотерапии, включающей паклитаксел и препарат антрациклинового ряда, или при наличии противопоказаний к терапии антрациклинами.

Адьювантная химиотерапия трижды негативного рака молочной железы при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II-III.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В 1 таблетке содержится: 500 мг капецитабина

Вспомогательные вещества: лактоза — 91,11 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 91,11 мг, кроскармеллоза натрия — 32,8 мг, гипромеллоза — 2,02 мг, магния стеарат — 10,93 мг.

Состав оболочки: пленочное покрытие — 6,56 мг (гипромеллоза — 38,46 %, тальк — 30,77 %, титана диоксид (E171) — 29,41 %, краситель железа оксид красный (E172) — 0,68 %, краситель железа оксид желтый (E172) — 0,68 %).

Способ применения и дозы

Внутри, запивая водой, не позже, чем через 30 мин после еды.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

В комбинации с циклофосфамидом возможно усиление цитотоксичности (в опухолевой ткани повышается активность тимидинфосфорилазы). При одновременном приеме с кумариновыми антикоагулянтами (*варфарин* и *фенпрокумон*) возможны нарушения показателей свертывания и кровотечения (возникали в пределах от нескольких дней до нескольких месяцев от начала терапии капецитабином, в одном случае — через месяц после ее завершения). Повышает концентрацию *фенитоина* в плазме. *Антациды*, содержащие гидроксиды алюминия и магния, повышают концентрации капецитабина и 5'-ДФ-ЦТ в плазме. *Соривудин* и аналоги усиливают токсичность фторпиримидинов (угнетают дигидропиримидиндегидрогеназу). *Кальция фолинат*, *паклитаксел*, *доцетаксел* не влияют на фармакокинетические свойства капецитабина и его метаболитов.

Передозировка

Симптомы острой передозировки включают тошноту, рвоту, диарею, воспаление слизистой оболочки (мукозит), раздражение ЖКТ и кровотечения, а также угнетение функции костного мозга.

Лечение передозировки должно включать стандартный комплекс терапевтических и поддерживающих мероприятий, направленных на коррекцию клинических симптомов и предупреждение возможных осложнений.

Особые указания

Коррекция дозы

При токсичности 1 степени дозу не меняют. При токсичности 2 и 3 степени терапию препаратом капецитабин следует прервать.

При исчезновении признаков токсичности или уменьшении последней до 1 степени проведение терапии препаратом капецитабин может быть возобновлено в полной дозе или скорректировано согласно рекомендациям, указанным в таблице 1.

При развитии признаков токсичности 4 степени лечение следует прекратить или временно прервать до купирования или уменьшения симптомов до 1 степени, после чего применение препарата можно возобновить в дозе, составляющей 50 % от начальной.

Пациент должен немедленно сообщить врачу о развившихся у него нежелательных явлениях. Следует немедленно прекратить прием препарата капецитабин при возникновении токсичности тяжелой или средней степени тяжести.

Если из-за токсических явлений было пропущено несколько приемов препарата капецитабин, то эти дозы не восполняют.

Гематологическая токсичность

Терапию препаратом капецитабин следует прервать при обнаружении признаков гематологической токсичности 3 или 4 степени.

В приведенной таблице 1 указаны рекомендации по изменению дозы препарата капецитабин в случае развития токсических явлений, связанных с его применением.

Таблица 1. Схема коррекции дозы препарата капецитабин

Степень токсичности по NCI-CTCAE *	Изменение дозы в ходе цикла терапии	Коррекция дозы в ходе следующего цикла (% от начальной дозы)
Степень 1	продолжать в той же дозе	продолжать в той же дозе
Степень 2		
■ при 1-м появлении	прервать терапию до разрешения до степени 0–1	100 %
■ при 2-м появлении		75 %
■ при 3-м появлении		50 %
■ при 4-м появлении	полностью прекратить терапию	не применимо
Степень 3		
■ при 1-м появлении	прервать терапию до разрешения до степени 0–1	75 %
■ при 2-м появлении		50 %
■ при 3-м появлении	полностью прекратить терапию	не применимо
Степень 4		
■ при 1-м появлении	полностью прекратить терапию ИЛИ, если врач считает, что в интересах пациента продолжать лечение, прервать терапию до разрешения до степени 0–1	50 %
■ при 2-м появлении	полностью прекратить терапию	не применимо

* Используются общие терминологические критерии нежелательных явлений Программы по оценке противоопухолевой терапии Национального института рака США, NCI-CTCAE, версия 4.

У больных с метастазами в печени и легких или умеренным нарушением функции печени не требуется изменение начальной дозы. Однако этих больных следует тщательно наблюдать. Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось.

Рекомендуется уменьшение начальной дозы до 75% у больных с исходной умеренной почечной недостаточностью (КК 30–50 мл/мин, по формуле Кокрофта).

У больных с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 51,80 мл/мин) коррекция начальной дозы не требуется.

В случае возникновения у пациента нежелательного явления 2, 3 или 4 степени тяжести необходим его тщательный мониторинг и немедленный перерыв проводимой терапии с целью последующей коррекции дозы препарата в соответствии с рекомендациями, указанными в таблице 2. Если рассчитанный КК снизился во время проведения терапии до уровня менее 30 мл/мин, терапию препаратом капецитабин следует прекратить.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Коррекция начальной дозы при монотерапии препаратом капецитабин не требуется. Однако тяжелые нежелательные явления 3 и 4 степени, связанные с проводимой терапией, развивались у пациентов старше 80 лет чаще, чем у более молодых.

Диарея

Лечение препаратом капецитабин может вызвать диарею, иногда тяжелую. Больных с тяжелой диареей следует тщательно наблюдать, а при развитии дегидратации необходимо проводить регидратацию и возмещение потери электролитов. Стандартные противодиарейные препараты (например, лоперамид) следует назначать как можно раньше по медицинским показаниям. При необходимости следует уменьшить дозу препарата капецитабин.

Дегидратация

Дегидратацию следует предупреждать или устранять в самом начале возникновения. Дегидратация может быстро развиваться у больных с анорексией, астенией, тошнотой, рвотой или диареей.

При развитии дегидратации 2 степени или выше лечение препаратом капецитабин следует немедленно прервать и провести регидратацию. Лечение нельзя возобновлять до завершения регидратации и устранения или коррекции вызвавших ее факторов. Дозу препарата следует модифицировать в соответствии с рекомендациями для нежелательных явлений, приведших к дегидратации.

Токсичность

Спектр кардиотоксичности при лечении капецитабином аналогичен таковому при использовании других фторпиримидинов и включает инфаркт миокарда, стенокардию, аритмии, остановку сердца, сердечную недостаточность и изменения на ЭКГ. Эти нежелательные явления более характерны для больных, страдающих ИБС в анамнезе.

В редких случаях неожиданные тяжелые явления токсичности (например, стоматит, диарея, нейтропения и нейротоксичность), ассоциированные с 5-ФУ, обусловлены недостаточной активностью дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД). Таким образом, нельзя исключить связь между сниженной активностью ДПД и более выраженной, потенциально летальной токсичностью 5-ФУ.

Проявлением кожной токсичности препарата капецитабин является развитие ладонно-подошвенного синдрома (синонимы — ладонно-подошвенная эритродизестезия или акральная эритема, вызванная химиотерапией). При возникновении ладонно-подошвен-

ного синдрома 2-й или 3-й степени терапию препаратом капецитабин следует прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1-й степени. При возникновении синдрома 3-й степени последующие дозы капецитабина должны быть уменьшены.

Гипербилирубинемия

Препарат капецитабин может вызвать гипербилирубинемия. Если в связи с лечением препаратом капецитабин отмечается гипербилирубинемия $> 3 \times$ ВГН или повышение активности печеночных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) $> 2,5 \times$ ВГН, лечение следует прервать.

Проведение терапии можно возобновить при снижении уровня билирубина и активности печеночных аминотрансфераз ниже указанных пределов.

Применение препарата у пациентов пожилого и старческого возраста

Частота токсических явлений со стороны ЖКТ у пациентов с колоректальным раком в возрасте 60–79 лет, получавших монотерапию капецитабин, не отличалась от таковой в общей популяции больных. У пациентов 80 лет и старше обратимые нежелательные явления со стороны ЖКТ 3-й и 4-й степени, такие как диарея, тошнота и рвота, развивались чаще. У пациентов ≥ 65 лет, получавших комбинированную терапию капецитабином и другими противоопухолевыми препаратами, отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций 3-й и 4-й степени тяжести и нежелательных явлений, которые приводили к прекращению терапии по сравнению с пациентами моложе 65 лет.

При анализе данных безопасности у пациентов ≥ 60 лет, получавших комбинированную терапию препаратом капецитабин и доцетакселом, отмечено увеличение частоты связанных с терапией нежелательных явлений 3-й и 4-й степени тяжести, серьезных нежелательных явлений и ранней отмены терапии из-за нежелательных явлений по сравнению с таковыми у пациентов моложе 60 лет.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата капецитабин пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Как и при лечении фторурацилом, частота развития связанных с проводимой терапией нежелательных явлений 3-й и 4-й степени тяжести была выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30–50 мл/мин).

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью во время терапии препаратом капецитабин должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Влияние нарушения функции печени, не обусловленной метастатическим поражением печени или тяжелой печеночной недостаточностью, на распределение препарата капецитабин неизвестно.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат капецитабин может оказывать нежелательное влияние на способность к вождению автомобиля и работе с механизмами, так как данный препарат способен вызвать спутанность сознания, энцефалопатию, симптомы мозжечковых нарушений (атаксия, дизартрия, нарушение равновесия и координации), повышенную сонливость. При возникновении вышеперечисленных симптомов следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Одновременный прием с антикоагулянтами кумаринового ряда

У больных, принимавших препарат капецитабин одновременно с антикоагулянтами кумаринового ряда (варфарин и фенпрокумон), сообщалось о нарушениях показателей

свертывания и/или кровотечениях через несколько дней или месяцев от начала терапии капецитабином, а в нескольких случаях — в течение одного месяца после ее завершения.

В исследовании лекарственного взаимодействия после однократного введения варфарина в дозе 20 мг препарат капецитабин увеличил AUC S-варфарина на 57 %, а величину международного нормализованного отношения (МНО) — на 91 %. У пациентов, одновременно принимающих препарат капецитабин и антикоагулянты кумаринового ряда, необходимо тщательно следить за показателями свертывания (протромбиновое время или МНО), дозу антикоагулянта следует подбирать в соответствии с этими показателями.

Одновременный прием с субстратами цитохрома P450

Специальных исследований лекарственного взаимодействия капецитабина с другими препаратами, метаболизирующимися изоферментом 2C9 системы цитохрома P450, не проводилось. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата капецитабин вместе с этими препаратами.

Одновременный прием с фенитоином

При одновременном приеме препарата капецитабин и фенитоина сообщалось об увеличении концентрации последнего в плазме. Специальных исследований межлекарственного взаимодействия препарата капецитабин и фенитоина не проводилось, однако предполагается, что в основе механизма взаимодействия лежит подавление изофермента CYP2C9 под влиянием капецитабина. У пациентов, получающих одновременно фенитоин и препарат капецитабин, необходимо регулярно контролировать концентрацию фенитоина в плазме.

Одновременный прием с антацидами

При оценке фармакокинетических параметров препарата капецитабин при одновременном приеме с антацидами, содержащими алюминия гидроксид и магния гидроксид, отмечено небольшое повышение концентрации капецитабина и одного из метаболитов (5'-ДФЦТ) в плазме крови. На три основных метаболита капецитабина (5'-ДФУР, 5-ФУ и ФБАЛ) исследуемые средства влияния не оказывали.

Одновременный прием с кальция фолином (лейковорином)

Кальция фолилат не влияет на фармакокинетические свойства капецитабина и его метаболитов. Однако возможно усиление токсического эффекта капецитабина за счет влияния кальция фолината на фармакодинамику препарата капецитабин.

Условия хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30 °С.

2.4. Иринотекан

Иринотекан — полусинтетическое производное камптотецина — является специфическим ингибитором клеточного фермента топоизомеразы I. В тканях препарат метаболизируется с образованием активного метаболита SN-38, который превосходит по своей активности иринотекан. Иринотекан и метаболит SN-38 стабилизируют комплекс топоизомеразы I с ДНК, что препятствует ее репликации. В опытах *in vivo* было показано, что иринотекан также активен в отношении опухолей, экспрессирующих Р-гликопротеин множественной лекарственной резистентности (винкристин- и доксорубицин-резистентные лейкомии P388).

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 мл концентрата содержит:

активное вещество: иринотекана гидрохлорида тригидрат 20 мг эквивалентно 17,33 мг безводного вещества;

вспомогательные вещества: сорбитол, молочная кислота, натрия гидроксид и хлористоводородная кислота (количество, необходимое для pH 3,5), вода для инъекций.

Правила приготовления и особенности введения препарата

Иринотекан вводят внутривенно капельно. Предварительно необходимый объем исходного раствора разбавляют 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и тщательно перемешивают путем вращения контейнера или флакона.

Перед введением раствор должен быть визуально осмотрен на прозрачность. В случае обнаружения осадка препарат должен быть утилизирован.

Острый холинергический синдром развивается во время инфузии или в течение короткого периода времени после нее, чаще при высоких дозах иринотекана. У пациентов с анамнестическими сведениями об остром холинергическом синдроме, в том числе в тяжелой форме, перед назначением иринотекана, а также при развитии этого синдрома после введения иринотекана рекомендуется введение атропина сульфата (при отсутствии клинических противопоказаний).

Длительность инфузии

Не менее 30 и не более 90 минут, в зависимости от дозы и режима введения.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Так как иринотекан обладает антихолинэстеразной активностью, возможно увеличение продолжительности нейромышечной блокады при совместном применении с солями суксаметония и антагонистическое взаимодействие в отношении нейромышечной блокады при сочетании с недеполяризующими миорелаксантами. При совместном применении иринотекана с миелосупрессивными лекарственными средствами и лучевой терапией усугубляется токсическое действие на костный мозг (лейкопения, тромбоцитопения).

При совместном применении иринотекана с глюкокортикостероидными препаратами (например, с дексаметазоном) повышается риск развития гипергликемии (особенно у больных сахарным диабетом или со сниженной толерантностью к глюкозе) и лимфоцитопении.

При совместном применении иринотекана с диуретиками может усугубляться дегидратация, возникающая вследствие диареи и рвоты. Совместное применение слабительных препаратов на фоне терапии иринотеканом может усугублять частоту или тяжесть диареи.

Совместный прием иринотекана и прохлорперазина повышает вероятность проявления признаков акатизии.

При совместном применении иринотекана с препаратами растительного происхождения на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), а также с противосудорожными препаратами — индукторами CYP3A (карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин) — концентрация в плазме активного метаболита SN-38 снижается.

Совместный прием иринотекана с атазанавиром, ингибитором ферментов CYP3A4 и UGT1A1, а также с кетоконазолом может вызвать повышение концентрации в плазме крови активного метаболита SN-38.

Иринотекан не следует смешивать с другими препаратами в одном флаконе.

Введение живой или ослабленной вакцины пациентам, проходящим курс лечения противоопухолевыми средствами, включая иринотекан, может привести к серьезным или фатальным инфекциям. Необходимо избегать вакцинации живой вакциной у больных, получающих иринотекан. Убитая или инактивированная вакцина может быть введена, однако ответ на такую вакцину может быть ослаблен.

При применении иринотекана в комбинации с цетуксимабом, иринотекан вводится не ранее, чем через час после цетуксимаба.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Основные ожидаемые проявления передозировки — нейтропения и диарея. Специфический антидот к иринотекану неизвестен. Лечение симптоматическое. В случае передозировки больного следует госпитализировать и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов.

Особые указания

Сосудистый доступ: центральный венозный доступ. При предполагаемом лечении свыше 6 месяцев рекомендована установка порт-системы на раннем этапе лечения.

У больных, получающих иринотекан, необходимо еженедельно делать развернутый клинический анализ крови и следить за функцией печени. Диарея, возникающая как следствие цитотоксического действия препарата (отсроченная диарея), обычно отмечается не ранее 24 часов после введения препарата (у большинства больных в среднем через 5 дней). При появлении первого эпизода жидкого стула необходимо назначение обильного питья, содержащего электролиты, и немедленное проведение противодиарейной терапии, включающей прием лоперамида в высоких дозах (4 мг на первый прием и затем по 2 мг каждые 2 часа). Эту терапию продолжают еще в течение не менее 12 часов после последнего эпизода жидкого стула, но не более 48 часов из-за возможности развития пареза тонкой кишки. Если диарея расценивается как тяжелая (более 6 эпизодов жидкого стула в течение суток или выраженные тенезмы), а также если она сопровождается рвотой или лихорадкой, больной должен быть срочно госпитализирован для проведения комплексного лечения, включающего введение антибиотиков широкого спектра действия. При умеренной или слабовыраженной диарее (менее 6 эпизодов жидкого стула в течение суток и умеренные тенезмы), которая не купируется в течение первых 48 часов, необходимо начать прием антибиотиков широкого спектра действия внутрь, при этом больного рекомендуется госпитализировать. При одновременном возникновении диареи и выраженной нейтропении (количество лейкоцитов менее 500 клеток/мкл крови) в дополнение к антидиарейной терапии с профилактической целью внутрь назначаются антибиотики широкого спектра действия. Лоперамид не следует назначать профилактически, в том числе больным, у которых диарея отмечалась во время предыдущих введений иринотекана.

При неадекватном лечении диареи может развиваться состояние, угрожающее жизни больного, особенно если диарея развилась на фоне нейтропении.

Пациентам с фебрильной нейтропенией (температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ и количество нейтрофилов <1000 клеток/мкл) должно быть безотлагательно начато введение антибиотиков широкого спектра действия в условиях стационара.

При развитии острого холинергического синдрома, признаками развития которого являются появление ранней диареи и совокупности таких симптомов, как потливость, спастические боли в животе, слезотечение, миоз и повышенное слюноотделение, при отсутствии противопоказаний показано назначение 0,25 мг атропина подкожно. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с бронхиальной астмой.

Перед каждым циклом терапии иринотеканом рекомендуется профилактическое назначение противорвотных препаратов.

Так как лекарственная форма препарата в качестве вспомогательного вещества содержит сорбитол, иринотекан нельзя применять у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы.

В период лечения иринотеканом не следует принимать препараты на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), противоэпилептические препараты (карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), атазанавир и кетоконазол, которые изменяют клиренс иринотекана.

Условия хранения

Список Б. При температуре не выше 25 °С, в защищенном от света месте. Не замораживать. Раствор иринотекана должен быть использован сразу после его разведения. Если разведение выполнено с соблюдением правил асептики (в установке ламинарного воздушного потока), раствор препарата может быть использован в течение 12 часов (включая время инфузии) в случае хранения при комнатной температуре, и в течение 24 ч после вскрытия флакона с концентратом при хранении при температуре 2–8 °С.

2.5. Кальция фолинат

Кальция фолинат — производное тетрафолиевой кислоты, является восстановленной формой фолиевой кислоты и используется в качестве антидота лекарственных средств, которые действуют как антагонисты фолиевой кислоты. Антагонисты фолиевой кислоты, такие как метотрексат, ингибируют дигидрофолатредуктазу и тем самым препятствуют образованию из фолиевой кислоты тетрагидрофолата, который служит важным кофактором переноса одноуглеродных остатков в биосинтезе нуклеиновых кислот. В результате происходит блокирование синтеза нуклеиновых кислот и клеточного деления. Защитное действие кальция фолината проявляется только в отношении здоровых клеток. Предотвращает токсическое действие метотрексата на клетки костного мозга и желудочно-кишечного тракта, но не влияет существенно на уже оказанный нефротоксический эффект метотрексата. Способствует восполнению дефицита фолиевой кислоты в организме.

Кальция фолинат также может усиливать противоопухолевое действие фторурацила. При взаимодействии этих двух препаратов образуется стабильный комплекс, содержащий тимидилат синтазу, что ингибирует и подавляет синтез ДНК.

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для внутривенного введения.

Состав

1 флакон содержит:

активное вещество: кальция фолинат пентагидрат 12,7 мг, что в пересчете на фолиниевую кислоту составляет 10 мг, и кальция фолинат пентагидрат 31,8 мг, что в пересчете на фолиниевую кислоту составляет 25 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксид.

1 мл раствора содержит:

активное вещество: кальция фолинат пентагидрат 10,8 мг, что в пересчете на фолиниевую кислоту составляет 10 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, динатрия эдетат, натрия гидроксид, азот, вода для инъекций.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Кальция фолинат применяют в виде внутримышечных и внутривенных инъекций. При лечении относительной хронической недостаточности фолиевой кислоты, связанной с применением цитостатиков (метотрексата), необходимо учитывать суточный диурез и pH мочи, концентрацию антифолиатов и креатинина в плазме.

При острой передозировке цитостатиков антифолиатов кальция фолинат вводят внутривенно каждые 3–6 часов из расчета 15 мг/м^2 (детям 10 мг/м^2) до уменьшения их концентрации, в перерасчете на метотрексат — $0,01 \text{ мкмоль}$. Кальция фолинат вводят внутривенно капельно, перед введением фторурацила при терапии рака толстой кишки.

Для приготовления раствора для инъекций во флакон с лиофилизатом следует добавить 1 мл воды для инъекций.

Перед внутривенным введением препарата в виде инфузии раствор для внутримышечно и внутривенно введения разводят 5% раствором декстрозы или 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций.

Инфузионный раствор следует использовать сразу после его приготовления. В том случае, если раствор не был введен сразу, его хранят в асептических условиях при температуре $2-8^\circ\text{C}$ не более 24 часов.

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Кальция фолинат снижает эффективность *антагонистов фолиевой кислоты*.

Уменьшает противосудорожную активность *фенобарбитала, фенитоина и примидона*.

Может привести к усилению как терапевтического, так и токсического действия *фторурацила*, в связи с чем при совместном применении дозы фторурацила должны быть снижены.

Не следует применять препарат одновременно с инфузионными растворами, содержащими *гидрокарбонат* в связи с химической нестабильностью кальция фолината.

Непосредственное смешивание в одном шприце *дроперидола* и кальция фолината может привести к выпадению осадка.

Кальция фолинат вводят внутривенно капельно, перед введением фторурацила.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Кальция фолинат нетоксичен. Даже при применении очень высоких доз признаков передозировки не наблюдается.

Особые указания

Применение кальция фолината при пернициозной и других мегалобластных анемиях, обусловленных дефицитом цианокобаламина (витамина B12), может привести к гематологической ремиссии с одновременным прогрессированием неврологических расстройств.

Может повышать частоту эпилептических припадков у предрасположенных к ним детей вследствие снижения эффекта противосудорожных препаратов — *производных гидантоина и примидона (гексамидина)*.

Условия хранения

Лиофилизат — при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте. Раствор — при температуре $2-8^\circ\text{C}$, в защищенном от света месте.

Приготовленный раствор хранится в течение 24 часов, при температуре $2-8^\circ\text{C}$ в защищенном от света месте.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Таргетная терапия (англ. target — цель, мишень) имеет отличительные особенности по сравнению с химиопрепаратами, как в отношении механизма действия, так и в отношении особенностей использования, а также различия в побочных эффектах. Таргетные препараты направленно воздействуют на молекулы, которые вовлечены в процесс канцерогенеза. К таргетным препаратам, используемым при колоректальном раке, относятся моноклональные антитела (цетуксимаб, панитумумаб, бевацизумаб, афлиберцепт, рамучирумаб) и малые молекулы — ингибиторы киназ (дабрафениб).

3.1. Цетуксимаб

Цетуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, направленное против рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР). Сигнальные пути РЭФР вовлечены в контроль выживания клетки, в развитие клеточного цикла, ангиогенез, миграцию клеток и клеточную инвазию/процесс метастазирования. Цетуксимаб связывается с РЭФР с аффинностью, которая примерно в 5–10 раз превышает таковую, характерную для эндогенных лигандов. Цетуксимаб блокирует связывание эндогенных лигандов РЭФР, что приводит к ингибированию функций рецепторов. Далее он индуцирует интернализацию РЭФР, что может приводить к отрицательной регуляции рецептора.

Цетуксимаб также сенситизирует цитотоксические иммунные эффекторные клетки в отношении экспрессирующих РЭФР опухолевых клеток. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* цетуксимаб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз опухолевых клеток человека, экспрессирующих РЭФР. *In vitro* цетуксимаб ингибирует продукцию ангиогенных факторов в опухолевых клетках и блокирует миграцию эндотелиальных клеток. *In vivo* цетуксимаб ингибирует продукцию ангиогенных факторов в опухолевых клетках и снижает активность ангиогенеза и метастазирования опухолей.

Противоопухолевое действие

Метастатический колоректальный рак с экспрессией РЭФР и с диким типом KRAS в комбинации со стандартной химиотерапией.

Монотерапия метастатического колоректального рака в случае неэффективности предшествующей химиотерапии с включением иринотекана или оксалиплатина, а также при непереносимости иринотекана.

Лекарственная форма

Раствор для инфузий.

Состав

В 1 мл раствора содержится:

активное вещество: цетуксимаб 5 мг;

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

Правила приготовления раствора и особенности введения и дозирования препарата

Цетуксимаб вводится в виде внутривенной инфузии. При всех показаниях препарат вводится один раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² поверхности тела и далее в дозе 250 мг/м² поверхности тела.

Первую дозу (400 мг/м²) нужно вводить медленно в течение 2 часов, скорость не должна превышать 5 мг/мин, каждая последующая инфузия (в дозе 250 мг/м²) вводится в течение 1 часа, со скоростью не более 10 мг/мин. Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и преднизолоном.

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

Для вливания необходимо использовать отдельную инфузионную систему с встроенным инфузионным фильтром 0,2–0,22 мкм (*BC Cancer Chemotherapy and Stability Chart, version 2.00; Revised Date: 15 August 2018*).

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

Цетуксимаб нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

Раствор цетуксимаба не содержит антибактериальных консервантов или бактериостатических компонентов, в связи с чем при обращении с ним следует строго соблюдать правила асептики. Препарат рекомендуется использовать как можно быстрее после вскрытия флакона. Не встряхивать. Если препарат не использован сразу, время и условия хранения готового к применению препарата перед использованием зависят от пользователя и в норме не должны превышать 24 часа при температуре 2–8 °С.

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

Длительность инфузии

Первая инфузия в виде 120-минутной инфузии, вторая в виде 60-минутной инфузии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

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

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

При комбинированной терапии *колоректального рака* следует придерживаться рекомендаций по модификации доз химиотерапевтического препарата, изложенных в информации о данном лекарственном препарате. *Химиотерапевтический препарат вводят не ранее чем через 1 ч после окончания инфузии цетуксимаба*. Терапию цетуксимабом рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания.

При применении цетуксимаба для лечения *плоскоклеточного рака головы и шеи в сочетании с лучевой терапией* лечение цетуксимабом рекомендуется начинать *за 7 дней до начала лучевого лечения* и продолжать еженедельные введения препарата до окончания лучевой терапии.

У пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе *препаратов платины* цетуксимаб используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования

заболевания. **Химиотерапия назначается не ранее чем через 1 ч после окончания инфузии цетуксимаба.**

Других исследований по взаимодействию цетуксимаба у человека не проводилось.

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

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

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

Особые указания

При введении цетуксимаба инфузионные реакции обычно развиваются на фоне первой инфузии или в течение 1 часа после окончания введения препарата, однако они могут возникнуть и через несколько часов, а также при повторных введениях.

Если у больного выявляется реакция, связанная с инфузией в легкой или умеренной форме, следует уменьшить скорость инфузии. При последующих вливаниях также следует вводить препарат с уменьшенной скоростью. Развитие выраженных симптомов инфузионной реакции требует немедленного и окончательного прекращения лечения цетуксимабом и может повлечь за собой необходимость оказания неотложной медицинской помощи.

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

Рекомендации по корректировке дозового режима

При развитии кожных реакций 3 степени токсичности согласно классификации National Cancer Institute (NCI) применение цетуксимаба необходимо прервать. Возобновление терапии допускается только в случае уменьшения степени токсичности реакции до 2 степени.

Если тяжелые кожные реакции возникают впервые, лечение можно возобновить без изменения дозы.

При вторичном и третичном развитии тяжелых кожных реакций применение цетуксимаба снова необходимо прервать. Терапию можно возобновить с применения препарата в более низких дозах (200 мг/м² поверхности тела после второго возникновения реакции и 150 мг/м² — после третьего), если степень токсичности реакции снизилась до 2 степени.

Если тяжелые кожные реакции развиваются в четвертый раз или не разрешаются до 2 степени выраженности во время отмены препарата, терапию цетуксимабом следует прекратить.

При возникновении нежелательных кожных реакций 3–4 степени доза и режим введения цетуксимаба должны быть скорректированы в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

К настоящему времени накоплен опыт применения препарата только у больных с адекватным уровнем функционирования почек и печени (уровни креатинина сыворотки и билирубина не превышали верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза, а уровень трансаминаз более чем в 5 раз).

Применение цетуксимаба не было изучено также у больных с угнетением костно-мозгового кроветворения, т.е. при уровне гемоглобина < 9 г/дл, содержании лейкоцитов < 3000/мкл, абсолютном числе нейтрофилов < 1500/мкл и числе тромбоцитов < 100000/мкл. Безопасность и эффективность цетуксимаба у детей не изучена.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по влиянию препарата на способность к вождению и управлению техникой не проводилось. Если больной отмечает связанные с лечением симптомы, влияющие на его способность к концентрации и быстроту реакции, рекомендуется отказаться от управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия хранения

Хранить при температуре 2–8 °С. Не замораживать.

3.2. Панитумумаб

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

Сигнальное преобразование через EGFR приводит к активации протоонкогена KRAS (гомолог вирусного онкогена саркомы крыс 2 Кирстен).

Панитумумаб специфически связывается с EGFR, расположенных как на нормальных, так и на опухолевых клетках, и конкурентно ингибируется связывание лигандов с EGFR. В доклинических исследованиях показано, что связывание панитумумаба с EGFR предотвращает лиганд-индуцированную рецепторную аутофосфорилизацию и активацию рецептор-ассоциированных киназ, что приводит к ингибированию роста опухолевых клеток, индукции апоптоза, уменьшению продукции провоспалительных цитокинов и фактора роста сосудов, к интернализации EGFR. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что панитумумаб ингибирует рост и выживание селективных клеточных линий опухолей человека, экспрессированных EGFR.

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

Противоопухолевое действие

Метастатический колоректальный рак с экспрессией VEGFR и немутантным типом KRAS.

Лекарственная форма

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

Состав

В 1 мл раствора содержится:

активное вещество: панитумумаб 20 мг;

вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат; натрия хлорид; уксусная кислота ледяная; вода для инъекций.

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат, натрия хлорид, уксусная кислота ледяная, вода для инъекций.

Способ применения и дозы

Вводится внутривенно в виде инфузии с помощью инфузионного насоса. Доза составляет 6 мг/кг 1 раз в 2 недели.

Перед проведением инфузии панитумумаб разводится в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций с использованием асептической техники разведения. Не рекомендуется

встряхивать или сильно взбалтывать флакон. Не следует вводить препарат, если наблюдается изменение цвета содержимого флакона. При помощи гиподермальной иглы размера 21G и большего диаметра из флакона забирается необходимое количество препарата для получения дозы 6 мг/кг, которое затем растворяют в общем объеме 100 мл. Не использовать безыгольные приспособления (например, переходники для флаконов) для извлечения препарата из флакона. Конечная концентрация не должна превышать 10 мг/мл. Дозы выше, чем 1000 мг следует растворить в 150 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Полученный раствор перемешивают осторожным переворачиванием флакона, не встряхивая.

Панитумумаб должен вводиться внутривенно с помощью инфузионного насоса в периферический зонд или постоянный катетер через встроенный фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белков. До и после введения панитумумаба инфузионную систему необходимо промыть физиологическим раствором, чтобы избежать смешивания препарата с другими лекарственными препаратами или растворами для в/в введения.

Не рекомендуется струйное или болюсное введение панитумумаба.

Длительность инфузии

Рекомендованная длительность инфузии составляет приблизительно 60 минут. Длительность введения препарата в дозах свыше 1000 мг должна составлять приблизительно 90 минут.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Исследований взаимодействий препарата не проводилось.

Не рекомендуется сочетанное назначение панитумумаба с режимами химиотерапии на основе иринотекана, фторпиримидинов и кальция фолината (режимом IFL) или режимами химиотерапии, включающими бевацизумаб. При назначении панитумумаба в сочетании с режимом химиотерапии, включавшей бевацизумаб, отмечалось повышение смертности.

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

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

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

Особые указания

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

Развитие реакции повышенной чувствительности 3–4 степени токсичности является противопоказанием к применению панитумумаба.

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

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

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

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

Безопасность применения в педиатрии не изучена.

При применении панитумумаба в комбинации с бевацизумабом и режимом IFL отмечено значительное повышение частоты развития легочной эмболии, инфекционных осложнений (преимущественно дерматологического происхождения), диареи, нарушения электролитного баланса и дегидратации.

Дополнительный анализ данных по эффективности в зависимости от статуса KRAS не выявил преимуществ добавления панитумумаба к схемам химиотерапии на базе оксалиплатина или иринотекана и бевацизумаба. Отмечена тенденция к уменьшению выживаемости в группах на режимах, содержащих оксалиплатин или иринотекан, вне зависимости от статуса мутации KRAS.

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

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальных исследований влияния препарата на возможность управлять транспортными средствами и использовать сложное оборудование не проводилось. В случае развития нежелательных реакций со стороны органов зрения и/или снижения способности к концентрации внимания и быстроты реакции пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами или работы со сложным оборудованием до разрешения указанных нежелательных реакций препарата.

Условия хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке для защиты от света, при температуре от 2 до 8 °С. Панитумумаб не содержит антимикробных консервантов или бактериостатических агентов. С микробиологической точки зрения препарат должен быть использован непосредственно после разведения. Если препарат не был использован сразу после разведения, пользователь несет ответственность за время и условия его хранения до следующего введения (не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С).

Не замораживать разведенный раствор.

3.3. Бевацизумаб

Бевацизумаб — рекомбинантное гиперхимерное (гуманизированное, приближенное к человеческому) моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) и нейтрализует его.

Бевацизумаб ингибирует связывание фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

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

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

Противоопухолевое действие

Метастатический колоректальный рак: в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 флакон содержит:

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

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

Способ применения и дозы

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

Фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

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

Длительность инфузии

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Не было зарегистрировано клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата бевацизумаб при совместном с химиотерапией применении. При применении препарата бевацизумаб (10 мг/кг один раз в 2 недели) в комбинации с сунитинибом (50 мг ежедневно) у 7 из 19 пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком зарегистрированы случаи развития микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА).

МАГА относится к подгруппе гемолитических анемий, которая может проявляться фрагментацией эритроцитов, анемией и тромбоцитопенией. У некоторых пациентов дополнительно отмечаются неврологические нарушения, повышенный уровень креатинина, артериальная гипертензия, включая гипертонический криз. Эти симптомы были обратимы после прекращения терапии бевацизумабом и сунитинибом.

Бевацизумаб фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

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

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

Особые указания

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Если пациенту устанавливается порт-система, наблюдается высокий риск расхождения швов послеоперационной раны, поэтому интервал между имплантацией порт-системы и введением бевацизумаба рекомендуется делать не менее 14 дней (Erinjeri 2011).

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

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

При терапии препаратом бевацизумаб в комбинации с миелотоксичными режимами химиотерапии наблюдалось повышение частоты развития тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекций с тяжелой нейтропенией (включая случаи с летальным исходом) по сравнению с химиотерапией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

Условия хранения

Хранить при температуре 2–8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Если приготовленный раствор не использовался сразу, то время и условия хранения его

являются ответственностью пользователя. Хранить приготовленный раствор можно не более 24 часов при температуре от 2 до 8 °С, если разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Химическая и физическая стабильность приготовленного раствора сохраняются в течение 48 часов при температуре от 2 до 30 °С в 0,9% растворе натрия хлорида.

3.4. Афлиберцепт

Афлиберцепт — это рекомбинантный гибридный белок, состоящий из связывающихся с VEGF (эндотелиальными факторами роста сосудов) частей внеклеточных доменов рецептора VEGF1 и рецептора VEGF2, соединенных с доменом Fc (фрагмента, способного к кристаллизации) иммуноглобулина G1 (IgG1) человека.

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

Эндотелиальный фактор роста сосудов A (VEGF-A), эндотелиальный фактор роста сосудов B (VEGF-B) и плацентарный фактор роста (PlGF) относятся к VEGF-семейству ангиогенных факторов, которые могут действовать как сильные митогенные, хемотаксические и влияющие на сосудистую проницаемость факторы для эндотелиальных клеток. Действие VEGF-A осуществляется через две рецепторные тирозинкиназы VEGFR-1 и VEGFR-2, находящиеся на поверхности эндотелиальных клеток.

PlGF и VEGF-B связываются только с рецепторной тирозинкиназой VEGFR-1, которая, кроме нахождения на поверхности эндотелиальных клеток, присутствует еще и на поверхности лейкоцитов. Чрезмерная активация этих рецепторов VEGF-A может приводить к патологической неоваскуляризации и повышению проницаемости сосудов. PlGF также имеет отношение к развитию патологической неоваскуляризации и инфильтрации опухоли клетками воспаления.

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

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

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

Противоопухолевое действие

Метастатический колоректальный рак.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

В 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержится:

действующее вещество: афлиберцепт — 25,00 мг;

вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат — 0,5774 мг, натрия гидрофосфата гептагидрат — 0,2188 мг, лимонной кислоты моногидрат — 0,0443 мг, натрия цитрата дигидрат — 1,4088 мг, натрия хлорид — 5,84 мг, 0,1М раствор хлористоводородной кислоты или 0,1М раствор натрия гидроксида до pH 5,9–6,5, сахароза — 200,00 мг, полисорбат 20 — 1,00 мг, вода для инъекций до 1 мл.

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

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

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

Нельзя вводить неразведенный концентрат. Не вводить внутривенно струйно (ни быстро, ни медленно).

Афлиберцепт не предназначен для введения в стекловидное тело.

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

Разведенные растворы афлиберцепта следует вводить с помощью наборов для внутривенных инфузий, изготовленных из следующих материалов: поливинилхлорид (ПВХ), содержащий диэтилгексилфталат (ДЭГФ), поливинилхлорид, не содержащий ДЭГФ, но содержащий триоктилтримеллитат (TOTM), полипропилен, полиэтилен, покрытый изнутри ПВХ, полиуретан.

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

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

Химиотерапевтическая схема FOLFIRI

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

Циклы химиотерапии повторяются каждые 2 недели.

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

Длительность инфузии

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Официальных исследований по лекарственному взаимодействию с афлиберцептом не проводилось.

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

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

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

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

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

Отсутствует специфический антидот для афлиберцепта.

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

Особые указания

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

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

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

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

При развитии свищей лечение афлиберцептом следует прекратить.

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

Следует соблюдать осторожность при введении афлиберцепта пациентам с клинически выраженной сердечно-сосудистой патологией, такой как ишемическая болезнь серд-

ца и сердечная недостаточность. Данные клинических исследований по введению афлиберцепта пациентам с сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA отсутствуют.

В случае развития у пациента АТЭО лечение афлиберцептом следует прекратить.

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

При развитии нефротического синдрома или тромботической микроангиопатии лечение афлиберцептом следует прекратить. В случае развития тяжелой реакции гиперчувствительности (включая бронхоспазм, одышку, ангионевротический отек и анафилаксию) следует прекратить лечение и начать соответствующую терапию, направленную на купирование этих реакций. В случае развития умеренно выраженной реакции гиперчувствительности на афлиберцепт (включая гиперемию кожных покровов, сыпь, крапивницу, зуд) следует временно приостановить лечение до разрешения реакции. В случае клинической необходимости для купирования этих реакций можно применять глюкокортикостероиды и/или антигистаминные препараты. В последующих циклах можно рассмотреть вопрос о проведении премедикации глюкокортикостероидами и/или антигистаминными препаратами.

При возобновлении лечения пациентов, имевших ранее реакции гиперчувствительности, следует соблюдать осторожность, так как у некоторых пациентов наблюдалось повторное развитие реакций гиперчувствительности, несмотря на их профилактику, включающую применение глюкокортикостероидов.

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

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ) может проявляться изменением психического состояния, эпилептическими припадками, тошнотой, рвотой, головными болями и зрительными расстройствами. Диагноз СОЗЛ подтверждается исследованием головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

У пациентов с СОЗЛ применение афлиберцепта следует прекратить.

Пациенты пожилого возраста

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

Общее состояние и сопутствующие заболевания

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

Афлиберцепт является гиперосмотическим раствором, состав которого несовместим с введением во внутриглазное пространство.

Афлиберцепт нельзя вводить в стекловидное тело.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводились исследования по влиянию афлиберцепта на способность управлять автомобилем или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности при в/в введении. Если у пациентов появляются симптомы, влияющие на зрение и способность к концентрации, а также замедляющие психомоторные реакции, им следует воздержаться от управления транспортными средствами и других потенциально опасных видов деятельности.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. С микробиологической точки зрения разведенный раствор афлиберцепта должен быть использован немедленно, его физическая и химическая стабильность сохраняется до 24 ч при температуре 2–8 °С и до 8 ч при температуре 25 °С. Флаконы афлиберцепта предназначены для одноразового использования. Любое количество неиспользованного препарата, оставшегося во флаконе, должно быть утилизировано согласно соответствующим российским требованиям. Не прокалывать повторно пробку флакона иглой, после того как в нее уже вводилась игла!

3.5. Рамуцирумаб

Рамуцирумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, относящееся к классу иммуноглобулинов IgG1.

Специфически связываясь с рецепторами VEGF 2-го типа, оно препятствует связыванию рецептора с лигандами VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, в результате чего ингибируется исходящий сигнальный каскад, в том числе, митоген-активируемых протеинкиназ p44/p42, нейтрализуя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток человека, уменьшая ангиогенез в опухолевой ткани.

Противоопухолевое действие

Метастатический колоректальный рак.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 мл препарата содержит:

активное вещество: рамуцирумаб — 10 мг;

вспомогательные вещества: глицин — 9,98 мг; L-гистидин — 0,65 мг; L-гистидина моногидрохлорид — 1,22 мг; полисорбат 80 — 0,1 мг; натрия хлорид — 4,38 мг; вода для инъекций — q.s. — до 1 мл.

Описание

Жидкость, от прозрачной до слабо опалесцирующей, от бесцветной до слегка желтого цвета.

Способы применения и дозы

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

В качестве растворителя следует использовать только 0,9% раствор натрия хлорида.

Рамуцирумаб не следует назначать или смешивать с растворами декстрозы.

Не следует вводить внутривенно болюсно или в виде быстрого внутривенного введения.

Перед разведением необходимо проверить содержимое флакона на наличие механических включений и изменения цвета. В случае обнаружения механических включений или изменения цвета флакон не следует использовать.

Для того, чтобы гарантировать стерильность приготовленного инфузионного раствора, необходимо соблюдение методов асептики.

На основании рассчитанного объема рамуцирумаба необходимо удалить соответствующий объем 0,9% раствора натрия хлорида из предварительно заполненного контейнера для внутривенных инфузий объемом 250 мл. С соблюдением методов асептики ввести рассчитанный объем рамуцирумаба в контейнер для внутривенных инфузий. Общий объем содержимого контейнера должен составлять 250 мл.

Осторожно перевернуть контейнер для равномерного перемешивания. **Раствор для инфузий не замораживать и не встряхивать. Не разбавлять другими растворами и не использовать одновременно с другими электролитами или лекарственными препаратами.**

Перед введением инфузий рамуцирумаба рекомендуется проводить премедикацию антигистаминными препаратами. В случае развития у пациента инфузионной реакции 1-й или 2-й степени тяжести согласно классификации NCI-CTCAE, премедикацию следует проводить перед всеми последующими инфузиями рамуцирумаба. Если инфузионная реакция развивается повторно, то следует провести премедикацию глюкокортикостероидами. В дальнейшем перед проведением последующих инфузий рамуцирумаба необходимо проводить премедикацию с использованием следующих лекарственных препаратов и их аналогов: антигистаминные препараты внутривенно, парацетамол и дексаметазон.

Приготовленный инфузионный раствор рамуцирумаба, приготовленный в соответствии с инструкцией, не содержит противомикробных консервантов.

Раствор для инфузий остается стабильным с точки зрения химических и физических свойств в течение 24 ч при температуре от 2 до 8°C или в течение 4 ч при комнатной температуре ниже 30°C. Однако раствор следует использовать сразу же после приготовления во избежание микробиологической контаминации.

Если полученный раствор не может быть использован немедленно, ответственность за его хранение и дальнейшее использование несет пользователь. Срок хранения не должен превышать 24 ч при температуре от 2 до 8°C.

Длительность инфузии

Для достижения необходимой продолжительности инфузии, составляющей около 60 минут, максимальная скорость инфузии не должна превышать 25 мг/мин.

Вводить препарат рекомендуется с использованием инфузионной помпы. Не следует вводить препарат внутривенным болюсным методом или в виде быстрого внутривенного введения. **Для проведения инфузии следует использовать отдельную систему для инфузий со встроенным фильтром с низкой степенью связывания белков с размером пор 0,22 мкм.** В конце инфузии систему следует промыть 0,9% раствором натрия хлорида.

Во время проведения инфузии рекомендуется следить за состоянием пациента для выявления инфузионных реакций. *Также необходимо иметь доступ к соответствующей реанимационной аппаратуре.*

Дозировки препарата

Метастатический колоректальный рак

Рекомендуется проводить внутривенную инфузию в дозировке 8 мг/кг в течение около 60 минут каждые две недели перед проведением комбинированной химиотерапии по схеме FOLFIRI. Перед началом следует провести клинический анализ крови.

Терапия рамуцирумабом продолжается до появления признаков прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Данные о взаимодействии рамуцирумаба с другими лекарственными веществами ограничены. Известно, что препарат не влияет на фармакокинетику препаратов *доцетаксел*, *иринотекан* и его метаболита *SN-38*, *паклитаксел*.

Симптомы передозировки, меры оказания помощи при передозировке

Данные о передозировке у человека отсутствуют. При проведении клинических исследований I фазы рамуцирумаб назначали до 10 мг/кг каждые 2 недели. При этом максимально переносимая доза достигнута не была. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию.

Особые указания

Артериальные тромбоэмболические осложнения

В ходе клинических исследований были зарегистрированы серьезные артериальные тромбоэмболические осложнения (инфаркт миокарда, остановка сердца, инсульт, ишемия головного мозга). При возникновении артериального тромбоэмболического осложнения терапию рамуцирумабом следует прекратить.

Желудочно-кишечные перфорации

В связи с тем, что рамуцирумаб относится к антиангиогенной терапии, он может повышать риск желудочно-кишечных перфораций. При возникновении такого осложнения терапию рамуцирумабом следует прекратить.

Тяжелое кровотечение

В связи с тем, что рамуцирумаб относится к антиангиогенной терапии, он может повышать риск развития тяжелого кровотечения. В случае возникновения кровотечения 3-й или 4-й степени терапию рамуцирумабом следует прекратить.

У пациентов с предрасположенностью к кровотечению, а также получающих лечение антикоагулянтами и другими средствами, влияющими на систему свертывания крови, необходим контроль свертывающей системы и клинического анализа крови.

У пациентов с раком желудка, получавших лечение рамуцирумабом в составе комбинированной терапии по схеме FOLFIRI, были зарегистрированы случаи тяжелых желудочно-кишечных кровотечений, в том числе с летальным исходом.

Легочное кровотечение при НМРЛ

Пациенты с плоскоклеточным гистологическим типом опухоли подвержены высокому риску развития тяжелых легочных кровотечений. Однако в рамках клинического исследования увеличения частоты тяжелых легочных кровотечений среди пациентов с плоскоклеточным типом опухоли отмечено не было. В исследованиях не участвовали пациенты с НМРЛ, у которых в анамнезе было недавно легочное кровотечение, пациенты с признаками распада опухоли, с признаками инвазии крупных сосудов или прорастания рядом с крупными кровеносными сосудами. Также в исследование не были включены пациенты с НМРЛ, получавшие терапию антикоагулянтами и/или длительную терапию НПВС или антитромбоцитарными препаратами.

Инфузионные реакции

Большинство инфузионных реакций было отмечено при первом или втором введении рамуцирумаба. Симптомы могут включать: мышечную ригидность/тремор, боль в спине/спазмы, боль в груди и/или чувство сдавленности, озноб, гиперемия кожи, одышку, свистящее дыхание, гипоксию, парестезию. В тяжелых случаях могут развиваться: бронхоспазм, наджелудочковая тахикардия, артериальная гипотензия.

При возникновении реакций 3-й или 4-й степени тяжести терапию рамуцирумабом следует незамедлительно и полностью прекратить.

Артериальная гипертензия

Имеются данные о повышении частоты артериальной гипертензии на фоне применения рамуцирумаба. В большинстве случаев гипертензия купируется стандартной антигипертензивной терапией.

В случае предшествующей гипертензии терапию не следует начинать до полного контроля над уровнем артериального давления. Во время терапии необходим мониторинг.

В случае возникновения тяжелой артериальной гипертензии терапия рамуцирумабом приостанавливается до нормализации состояния с помощью антигипертензивной терапии. Если артериальная гипертензия не поддается контролю при помощи антигипертензивных средств, терапию следует полностью прекратить.

Замедление заживления ран

В связи с тем, что рамуцирумаб относится к антиангиогенной терапии, потенциально он может оказывать влияние на заживление ран. По крайней мере за 4 недели перед плановым хирургическим вмешательством препарат следует отменить. Вопрос о возобновлении терапии необходимо рассматривать после клинического заключения о достаточном заживлении ран и купировании возможных осложнений.

Печеночная недостаточность

С осторожностью рамуцирумаб следует применять у пациентов с циррозом печени тяжелой степени (класс В или С по классификации Чайлд-Пью), циррозом с печеночной энцефалопатией, асцитом вследствие цирроза и гепатолиенального синдрома.

Возможно применение препарата, если возможная польза превышает возможный риск прогрессирования печеночной недостаточности.

Протеинурия

Имеются данные о повышении частоты протеинурии у пациентов, получавших рамуцирумаб. В связи с этим необходим мониторинг пациентов с целью выявления развития или усиления протеинурии.

Если уровень белка в моче $\geq 2+$, проводится анализ суточной мочи. Если уровень белка в моче составляет ≥ 2 г/24 часа, терапия временно прекращается. После нормализации уровня белка в суточном анализе мочи терапия может быть возобновлена с уменьшением дозы. В случае повторного развития протеинурии до уровня ≥ 2 г/24 часа рекомендуется повторное снижение дозы.

Если уровень белка в моче > 3 г/24 часа, либо в случае развития нефротического синдрома терапия рамуцирумабом полностью прекращается.

Стоматит

Среди пациентов, получавших рамуцирумаб в составе полихимиотерапии, было отмечено повышение случаев стоматита по сравнению с группой, получавших плацебо в комбинации с химиотерапевтическими препаратами.

В случае развития стоматита необходимо проведение симптоматической терапии.

Также терапию рамуцирумабом следует прекратить на неопределенный срок в случае:

- развития тяжелых артериальных тромбоэмболических осложнений;
- развития желудочно-кишечных перфораций;
- развития кровотечения 3-й или 4-й степени согласно NCI-CTCAE;
- спонтанного образования фистул.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В случае возникновения симптомов, оказывающих влияние на концентрацию внимания и быстроту психомоторных реакций, пациент должен воздержаться от управления транспортом и работы с механизмами до исчезновения данного эффекта.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Приготовленный раствор хранить не более 24 часов при температуре от 2 до 8 °С, не более 4 часов при комнатной температуре ниже 30 °С.

Не замораживать, не встряхивать!

3.6. Дабрафениб

Дабрафениб является мощным селективным, конкурирующим с АТФ, ингибитором RAF-киназ со значениями половины максимальной ингибирующей концентрации IC50 для изоферментов BRAF V600E, BRAF V600K и BRAF V600D, составляющими 0,65 нмоль/л, 0,5 нмоль/л и 1,84 нмоль/л соответственно. Онкогенные мутации гена BRAF ведут к конститутивной активации пути RAS/RAF/MEK/ERK и стимуляции роста опухолевых клеток.

Мутации гена BRAF с высокой частотой выявляются при специфических новообразованиях, включая меланому (примерно в 50 % случаев). Наиболее часто наблюдающаяся мутация гена BRAF—V600E, а также следующая наиболее распространенная мутация V600K, которые составляют 95 % от мутаций гена BRAF у всех больных раком. В редких случаях могут выявляться другие мутации, такие как V600D, V600G и V600R. Дабрафениб также ингибирует изоферменты CRAF и BRAF дикого типа, IC50 для которых составляют 5,0 нмоль/л и 3,2 нмоль/л соответственно.

Дабрафениб ингибирует рост клеток меланомы, несущих мутацию гена BRAF V600, как *in vitro*, так и *in vivo*.

Противоопухолевое действие

Метастатический колоректальный рак (мКРР) в составе комбинированной терапии с иринотеканом, кальция фолинатом и 5-фторурацилом у пациентов с прогрессирующим заболеванием при проведении или после предшествующей терапии бевацизумабом, оксалиплатином и фторпиримидином.

Лекарственная форма

Непрозрачные капсулы с корпусом и крышечкой темно-красного цвета.

Состав

Каждая капсула содержит:

активное вещество: дабрафениба мезилат микронизированный — 59,25/88,88 мг (в пересчете на дабрафениб 50,00/75,00 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 118,50/177,70 мг, магния стеарат — 1,80/2,70 мг, кремния диоксид коллоидный — 0,45/0,68 мг;

состав капсулы из гипромеллозы: краситель железа оксид красный — 1,29/0,56 %, титана диоксид — 0,53/1,78 %, гипромеллоза — q.s. до 100 %, чернила S-1-17822/S-1-17823 (шеллак — 44,5/44,5 %, краситель железа оксид черный — 23,4/23,4 %, пропиленгликоль — 2,0/2,0 %, аммиак водный — 1,0/1,0 %, бутанол — 16,64/2,24 %, изопропанол — 12,48/26,88 %.

Способ применения и дозы

Подтверждение мутации гена BRAF V600 с помощью одобренного или валидированного теста необходимо для подбора пациентов для терапии дабрафенибом. Эффективность и безопасность дабрафениба при лечении меланомы с мутацией гена BRAF дикого типа не установлена.

Прием препарата внутрь

Рекомендуемая доза для взрослых — 150 мг 2 раза в день натощак. Между приемами следует выдерживать перерыв 12 часов. Прием препарата продолжают до развития признаков токсичности или же до прогрессирования заболевания. В случае развития побочных эффектов возможен перерыв в приеме дабрафениба. Если имеет место пропуск дозы, а до приема следующей дозы остается менее 6 часов, то пропущенную дозу не принимают.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

В доклинических исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что дабрафениб метаболизируется преимущественно изоферментами CYP2C8 и CYP3A4. Совместный прием кетоконазола (ингибитор CYP3A4) и гемфиброзила (ингибитор CYP2C8) увеличивает AUC дабрафениба на 71 % и 47 % соответственно. Лекарственные препараты, являющиеся мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4, способны увеличивать или уменьшать концентрации дабрафениба соответственно. Поэтому во время терапии дабрафенибом следует, по возможности, использовать альтернативные препараты. Необходимо соблюдать осторожность при применении мощных ингибиторов (например, кетоконазол, нефазодон, кларитромицин, ритонавир, гемфиброзил, саквинавир, итраконазол, вориконазол, позаконазол, атазанавир, телитромицин) или индукторов (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) CYP2C8 или CYP3A4 совместно с дабрафенибом.

Препараты, которые влияют на pH желудочного сока

Препараты, которые изменяют pH верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (например, ингибиторы протонного насоса (эзомепразол, декслансопразол, омепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол), антагонисты H₂-рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, ниперотидин, роксатидин, ранитидина висмута цитрат, лафутидин, антациды) могут изменять растворимость дабрафениба и снижать его биодоступность. Однако клинических исследований по оценке влияния препаратов, изменяющих pH желудочного сока, на системную экспозицию дабрафениба не проводилось. При одновременном применении дабрафениба и ингибитора протонной помпы, антагониста H₂-рецепторов или антацида системная экспозиция дабрафениба может снижаться, и влияние на эффективность дабрафениба в данном случае не установлено.

Влияние дабрафениба на другие лекарственные препараты

Дабрафениб усиливает CYP3A4 и CYP2C9-опосредованный метаболизм и может увеличить активность других ферментов, включая изоферменты CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C19 и УДФ-глюкуронозилтрансферазу, а также может увеличить активность переносчиков [например, Р-гликопротеина (P-gp)]. При совместном приеме с дабрафенибом AUC мидазолама (субстрат CYP3A4) и S-варфарина (субстрат CYP2C9) уменьшается. Комбинированное применение дабрафениба и лекарственных препаратов, чувствительных к индукции данных ферментов (например, гормональных контрацептивов, варфарина или дексаметазона), может привести к снижению их концентрации и потере эффективности. Если применение таких препаратов необходимо, следует контролировать их эффектив-

ность или рассмотреть вариант использования альтернативных лекарственных препаратов.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы. На сегодняшний день данные о передозировке дабрафениба крайне немногочисленны. Максимальная доза дабрафениба, которую получали пациенты в рамках клинических исследований, составляла 600 мг (300 мг 2 раза в сутки).

Лечение. Специфическое лечение (антидот) при передозировке дабрафениба отсутствует. При развитии нежелательных реакций следует проводить симптоматическую терапию. При подозрении на передозировку следует немедленно отменить дабрафениб и начать поддерживающую терапию. В дальнейшем ведение пациентов следует корректировать в соответствии с клинической картиной или рекомендациями Национального токсикологического центра (по возможности).

Особые указания

Женщины репродуктивного возраста должны использовать высокоэффективные негормональные методы контрацепции во время лечения и в течение 2 недель после отмены терапии, так как дабрафениб может снижать эффективность гормональных контрацептивов. Пациентам необходимо сообщать лечащему врачу о случае наступления беременности или о подозрении на беременность, возникших во время лечения дабрафенибом.

Гипертермия

Эпизоды лихорадки отмечались в клинических исследованиях при применении дабрафениба. Гипертермия может сопровождаться сильным ознобом, обезвоживанием и гипотензией, которая в ряде случаев может привести к острой почечной недостаточности. Во время и после тяжелых эпизодов гипертермии следует контролировать сыровоточную концентрацию креатинина и другие показатели функции почек. Наблюдались тяжелые случаи лихорадки, не связанные с инфекционными заболеваниями, которые обычно развивались в течение первого месяца лечения. В клинических исследованиях эффективными мерами при данной нежелательной реакции являлись прерывание лечения и/или уменьшение дозы дабрафениба, а также поддерживающая терапия.

Плоскоклеточный рак кожи (ПРК)

Имеются сообщения о случаях плоскоклеточного рака кожи (включая кератоакантому и смешанную кератоакантому) у пациентов, принимавших дабрафениб. При применении дабрафениба около 70 % явлений развивались на протяжении первых 12 недель лечения, при этом медиана времени до возникновения явления составляла 8 недель. Более 90 % пациентов, получавших дабрафениб, у которых развился ПРК, продолжили лечение без модификации дозы. Перед началом лечения и во время терапии дабрафенибом следует регулярно контролировать состояние кожи: каждые 2 месяца на протяжении всего курса лечения. Контрольные осмотры следует проводить каждые 2–3 месяца на протяжении 6 месяцев после прекращения лечения дабрафенибом или до начала другой противоопухолевой терапии. При развитии плоскоклеточного рака кожи необходимо произвести резекцию пораженного участка кожи, и терапию дабрафенибом следует продолжать без коррекции дозы. Пациентов следует предупредить о том, что при появлении на коже новых патологических очагов следует немедленно информировать об этом своего лечащего врача.

Новые случаи первичной меланомы

Имеются сообщения о новых случаях первичной меланомы у пациентов, принимавших дабрафениб. Данные случаи выявлялись в течение первых 5 месяцев терапии и не

требовали модификации лечения, кроме резекции пораженного участка. Необходим регулярный контроль состояния кожи (по схеме, описанной для плоскоклеточного рака кожи).

Вторичные/рецидивирующие злокачественные образования иной локализации

В экспериментах *in vitro* наблюдалась парадоксальная активация MAP-киназного сигнального каскада в клетках с диким типом BRAF, с RAS-мутацией и подвергавшихся воздействию ингибиторов BRAF, что может приводить к увеличению риска развития злокачественных образований иной локализации у пациентов, получающих дабрафениб. При применении ингибиторов BRAF были зарегистрированы случаи развития злокачественных образований, несущих мутацию RAS. Необходимо обеспечить наблюдение за пациентами в соответствии с клиническими показаниями. После прекращения лечения дабрафенибом необходимо продолжать наблюдение на предмет развития вторичных/рецидивирующих злокачественных новообразований иной локализации до 6 месяцев или до начала другой противоопухолевой терапии.

Панкреатит

Были получены сообщения о развитии панкреатита менее чем у 1 % пациентов, получающих дабрафениб. Описан один случай развития панкреатита в первый день лечения дабрафенибом и повторения эпизода панкреатита после возобновления приема дабрафениба в сниженной дозе. Необходимо срочно обследовать пациентов с необъяснимой болью в животе; обследование должно включать определение активности амилазы и липазы в сыворотке крови. Следует тщательно наблюдать за пациентами при возобновлении лечения дабрафенибом после эпизода панкреатита.

Увеит (воспаление сосудистой оболочки глазного яблока)

При лечении дабрафенибом наблюдалось развитие увеита, включая ирит (воспаление радужной оболочки глаза). Во время терапии необходим контроль офтальмологических симптомов, таких как изменение зрения, светобоязнь, боль в области глаза.

Удлинение интервала QT

Максимальное зарегистрированное удлинение интервала QTc, превышающее 60 мсек, наблюдалось у 3 % пациентов, получавших лечение дабрафенибом (в обобщенной популяции, по оценке безопасности, у одного пациента длина QTc составляла > 500 мсек). Лечение дабрафенибом не рекомендуется пациентам с некорректируемыми нарушениями баланса электролитов (в том числе, магния), синдромом удлинения интервала QT, а также пациентам, принимающим лекарственные препараты, способные удлинять интервал QT.

Мониторинг параметров электрокардиограммы (ЭКГ) и электролитов (в том числе магния) необходимо проводить у всех пациентов до лечения дабрафенибом, через один месяц после начала лечения и после изменения дозы. В дальнейшем может развиваться гипергликемия. В клиническом исследовании у 5 из 12 пациентов с сахарным диабетом в анамнезе при применении дабрафениба возникла необходимость в увеличении интенсивности гипогликемической терапии. Частота развития гипергликемии 3-й степени, на основании лабораторных исследований, составила 6 % (12/187) у пациентов, получавших дабрафениб, в отличие от пациентов, получавших дакарбазин, у которых такие случаи не зарегистрированы. При лечении дабрафенибом пациентов с ранее диагностированным сахарным диабетом или гипергликемией необходимо проводить мониторинг концентрации глюкозы в сыворотке крови, обычно применяемый в клинической практике.

Пациентам рекомендуется сообщать лечащему врачу о симптомах тяжелой гипергликемии, таких как чрезмерная жажда или увеличение объема и частоты мочеиспусканий.

Дефицит глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы

Дабрафениб, содержащий сульфонамидную группу, повышает потенциальный риск развития гемолитической анемии у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ).

Необходимо проводить тщательный медицинский контроль за пациентами с дефицитом Г6ФДГ на предмет признаков гемолитической анемии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Оценивая способность выполнять действия, требующие быстрого принятия решений, специальных двигательных и когнитивных навыков, необходимо учитывать общее состояние пациента и профиль токсичности дабрафениба.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

3.7. Траметиниб

Траметиниб — это обратимый, высокоселективный, аллостерический ингибитор активации митоген-активированных регулируемых внеклеточным сигналом киназы 1 (MEK1) и киназы 2 (MEK2) и киназной активности. Белки MEK являются важными компонентами сигнального пути внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK). При меланоме и других видах рака этот путь часто активируют мутированные формы гена BRAF, что в свою очередь активирует MEK и стимулирует рост опухолевых клеток.

Траметиниб ингибирует активацию MEK, вызванную геном BRAF, и ингибирует активность MEK-киназы.

Траметиниб ингибирует рост клеточных линий меланомы с мутацией гена BRAF V600 и демонстрирует противоопухолевое действие на моделях животных, имеющих меланому с мутацией гена BRAF V600.

Траметиниб снижает уровень фосфорилированной ERK в клеточных линиях меланомы с мутацией гена BRAF и в моделях с ксенотрансплантатом меланомы.

У пациентов, имеющих меланому с мутациями гена BRAF и NRAS, применение траметиниба приводит к дозозависимым изменениям в опухолевых биомаркерах, включая ингибирование фосфорилированной ERK, ингибирование Ki67 (маркера пролиферации опухолевых клеток) и увеличение p27 (маркера апоптоза). Средние значения концентрации траметиниба, наблюдающиеся после многократного применения препарата в дозе 2 мг 1 раз/сут, превышают доклиническую целевую концентрацию на протяжении 24-часового интервала между применениями препарата, что обеспечивает стойкое ингибирование сигнального пути MEK.

Противоопухолевое действие (по инструкции к применению препарата)

Нерезектабельная, метастатическая меланوما с мутацией BRAF V600.

Распространенный немелкоклеточный рак легкого.

Рекомендации AOP 2020

Режимы применения препаратов во 2-й и последующих линиях терапии колоректального рака с мутацией в гене BRAF отражены в таблице 2 (в рекомендациях AOP 2020 — таблица 6).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой «GS» на одной стороне и «TFC» — на другой.

Таблица 2. Режимы, применяемые в лечении колоректального рака с мутацией в гене BRAF во 2 и последующих линиях лечения*

FOLFIRI	Иринотекан** 180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат** 400 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом фторурацила** 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила** 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день. Возможно добавление бевацизумаба** в дозе 5 мг/кг или афлиберцепта** в дозе 4 мг/кг или рамуцирумаба 8 мг/кг в/в капельно 1 день каждого курса
Иринотекан + BRAF ингибитор + цетуксимаб	Иринотекан** 180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, цетуксимаб** 400 мг/м ² в/в капельно 1 день, затем по 250 мг/м ² в/в капельно ежедневно с 8 дня, #вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно
BRAF + MEK-ингибитор + панитумумаб**	#Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно, #траметиниб 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно, панитумумаб** 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели

Примечания

- * — возможность проведения ХТ ± таргетной терапии в соответствии с рекомендациями определяется доступностью лекарственных препаратов
- ** — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
- # — препарат, применяющийся вне показаний (офф-лейбл)

Состав

1 таблетка содержит:

активное вещество: траметиниба диметилсульфоксид 0,5635 мг (что соответствует содержанию траметиниба 0,5 мг);

вспомогательные вещества: маннитол — 95,47 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 36,25 мг, гипромеллоза 2910 — 7,25 мг, кроскармеллоза натрия — 4,35 мг, натрия лаурилсульфат — 0,017 мг, кремния диоксид коллоидный — 0,01 мг, магния стеарат — 1,09 мг;

состав пленочной оболочки: опадрай желтый 03В120006 — 4,35 мг (гипромеллоза — 63 %, титана диоксид — 28 %, макрогол 400 — 7 %, краситель железа оксид желтый — 2 %).

Способ применения и дозы

Перед началом применения препарата траметиниб в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом необходимо получить подтверждение мутации гена BRAF V600 с помощью одобренного или валидированного теста у каждого пациента.

Принимается внутрь.

Рекомендуемая доза препарата траметиниб составляет 2 мг внутрь 1 раз/сут; при этом препарат следует запивать целым стаканом воды. Препарат траметиниб следует принимать как минимум за час до приема пищи или через 2 ч после. При пропуске приема препарата не следует его принимать, если до следующего приема осталось менее 12 ч.

Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности.

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, указывают на то, что другие препараты не влияют на фармакокинетику траметиниба. Траметиниб не является субстратом для изоферментов цитохрома или эффлюксных переносчиков P-gp и BCRP. Траметиниб деацетилируется с участием гидролитических ферментов, которые, как правило, не ассоциируются с риском лекарственного взаимодействия.

Симптомы передозировки, меры оказания помощи при передозировке

В клинических исследованиях случаев передозировки траметинибом зарегистрировано не было. Оценивались дозы до 4 мг при приеме внутрь 1 раз/сут и нагрузочные дозы 10 мг при приеме внутрь 1 раз/сут в течение двух последовательных дней.

Дальнейшее лечение при передозировке траметинибом следует проводить в соответствии с клиническими показаниями или рекомендациями национального токсикологического центра.

Специфического лечения передозировки траметиниба не существует.

При необходимости следует проводить симптоматическое лечение при надлежащем наблюдении. Гемодиализ не увеличивает выведение по причине высокого связывания траметиниба с белками плазмы крови.

Особые указания

Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 4 мес. после отмены терапии.

Препарат траметиниб может снизить эффективность гормональных контрацептивов, поэтому рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции (барьерные методы).

Необходимо подтверждение наличия мутации гена BRAF V600 с помощью зарегистрированного или валидированного теста для подбора пациентов для терапии препаратом траметиниб.

В клиническом исследовании с участием пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, положительной на мутацию BRAF V600, не проводили сравнение монотерапии траметинибом с ингибитором BRAF. На основании перекрестного сравнения исследований данные по общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования предположительно демонстрируют сходную эффективность траметиниба и ингибитора BRAF. Вместе с тем общая частота ответов была ниже у пациентов, получавших лечение траметинибом, по сравнению с частотой ответов у пациентов, получавших лечение ингибиторами BRAF.

Снижение ФВЛЖ, дисфункция левого желудочка

Имеются сообщения о снижении ФВЛЖ при применении препарата траметиниб. Следует применять с осторожностью препарат траметиниб у пациентов с заболеваниями, которые могут сопровождаться нарушением функции левого желудочка. Следует оценить ФВЛЖ у всех пациентов перед началом применения препарата траметиниб. Рекомендуется проводить периодический контроль в течение 8 недель после начала лечения, в зависимости от клинической ситуации. Следует продолжать оценку ФВЛЖ в процессе лечения в зависимости от клинической ситуации.

Артериальная гипертензия

При применении препарата траметиниб у пациентов с ранее существовавшей артериальной гипертензией или без нее были отмечены эпизоды повышения АД. Следует измерять АД в начале исследования и проводить наблюдение во время лечения препаратом траметиниб, а также, по мере необходимости, контролировать гипертензию при помощи стандартной терапии.

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит

Следует воздерживаться от приема препарата траметиниб у пациентов с подозрением на ИБЛ или пневмонит, в т. ч. у пациентов, у которых наблюдаются вновь возникшие или прогрессирующие легочные симптомы и отклонения, включая кашель, одышку, гипоксию,

плевральный выпот или инфильтраты, до проведения клинического обследования. У пациентов с диагнозом ИБЛ или пневмонит, связанных с проводимым лечением, следует полностью прекратить лечение препаратом траметиниб.

Кровотечение

У пациентов, принимающих препарат траметиниб, наблюдались геморрагические осложнения, в т. ч. случаи серьезных кровотечений (определяемые как симптоматическое кровотечение в критической области или органе). Вероятность развития этих явлений у пациентов с метастазами в головном мозге или низким числом тромбоцитов (< 100000) не установлена, поскольку пациенты с такими заболеваниями были исключены из клинических исследований. Риск кровотечения может возрастать при одновременном проведении антиагрегантной или антикоагулянтной терапии. При возникновении кровотечения пациентам следует лечить в соответствии с клиническими показаниями.

Рабдомиолиз

У пациентов, принимающих препарат траметиниб, были описаны случаи рабдомиолиза. В некоторых случаях пациенты могли продолжать прием препарата траметиниб. В более тяжелых случаях требовалась госпитализация, прерывание или полное прекращение применения препарата траметиниб. Признаки и симптомы рабдомиолиза должны являться основанием для соответствующего клинического обследования и соответствующего лечения.

Нарушение зрения

При применении препарата траметиниб наблюдались нарушения зрения, включая хориоретинопатию или центральную серозную ретинопатию (ЦСР) и окклюзию вен сетчатки (ОВС). В клинических исследованиях препарата траметиниб сообщалось о таких симптомах, как нечеткость зрения, снижение остроты зрения и других реакциях.

На начальном уровне и в процессе лечения препаратом траметиниб следует проводить тщательное офтальмологическое обследование, если это клинически необходимо. Если пациент сообщает о каких-либо нарушениях зрения, возникших в процессе лечения препаратом траметиниб, следует провести дополнительное офтальмологическое обследование. При выявлении нарушений со стороны сетчатки незамедлительно следует прервать лечение препаратом траметиниб и обратиться к специалисту по заболеваниям сетчатки глаза. При диагностировании ЦСР следует приостановить терапию препаратом на срок до 3 недель с последующей коррекцией дозы при ЦСР 1–3-й степени, которая улучшается в течение 3 недель. В случае отсутствия улучшения ЦСР лечение траметинибом полностью прекращается. У пациентов с ОВС лечение препаратом траметиниб следует прекратить.

Сыпь

В клинических исследованиях препарата траметиниб сыпь наблюдалась приблизительно у 60% пациентов. В большинстве случаев сыпь имела степень тяжести 1 или 2 и не требовала прерывания лечения или снижения дозы. Указания по симптоматическому лечению сыпи отражены в таблице 3.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам, получающим лечение препаратом траметиниб, рекомендуется проводить контроль функции печени каждые 4 недели в течение 6 мес. после начала лечения препаратом траметиниб. Впоследствии контроль функции печени может быть продолжен в соответствии с клиническими показаниями.

Поскольку биотрансформация и выделение с желчью является основным путем выведения траметиниба, у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени применение препарата траметиниб следует проводить с осторожностью.

Таблица 3. Указания по симптоматическому лечению сыпи при применении препарата траметиниб

Этап	Степень тяжести	Выраженность сыпи	Лечение сыпи	Коррекция дозы препарата траметиниб
1	Легкая	Локализованная. С минимальными клиническими проявлениями. Влияние на повседневную активность отсутствует. Признаки суперинфекции отсутствуют.	Начать проведение профилактически мер*, если таковые еще не начаты. Повторная оценка через 2 недели; если наблюдается ухудшение или отсутствие улучшений, перейти к этапу 2.	Продолжить применение препарата в текущей дозе. Повторная оценка через 2 недели; если наблюдается ухудшение или отсутствие улучшений, перейти к этапу 2.
2	Умеренная	Генерализованная. Легкие симптомы (например, зуд, повышенная кожная чувствительность). Минимальное влияние на повседневную активность. Признаки суперинфекции отсутствуют.	Начать проведение профилактических мер*, если таковые еще не начаты, с использованием топических стероидов средней силы. Повторная оценка через 2 недели; если наблюдается ухудшение или отсутствие улучшений, перейти к этапу 3.	Снизить дозу на 0,5 мг. Повторная оценка через 2 недели; если наблюдается ухудшение или отсутствие улучшений, перейти к этапу 3.
3	Тяжелая	Генерализованная. Выраженные симптомы (например, зуд, повышенная кожная чувствительность). Значимое влияние на повседневную активность. Наличие симптомов или высокий риск развития суперинфекции.	Начать проведение профилактических мер*, если таковые еще не начаты, с использованием топических стероидов средней силы и системных кортикостероидов. Лечение сыпи проводят согласно рекомендациям дерматолога.	Продолжать до улучшения (до умеренной или легкой степени) нежелательных реакций или их разрешения, затем перейти к соответствующему этапу. Повторная оценка через 2 недели; если наблюдается ухудшение или отсутствие улучшений, прекратить применение препарата траметиниб.

Примечание

* солнцезащитное средство широкого спектра действия (фактор защиты 15), смягчающий крем, не содержащий спирта, топические стероиды средней силы и антибиотики для приема внутрь в течение первых 2–3 недель

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Оценивая способность выполнять действия, требующие быстрого принятия решений, специальных двигательных и когнитивных навыков, необходимо учитывать общее состояние пациента и профиль нежелательных реакций траметиниба.

Условия хранения

В защищенном от света и влаги, при температуре от 2 до 8 °С. **Не замораживать.**

3.8. Регорафениб

Регорафениб является ингибитором многочисленных протеинкиназ, включая киназы, участвующие в ангиогенезе опухоли (VEGFR1,-2,-3, TIE2), онкогенезе (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF V600E), а также входящие в состав микроокружения опухоли (PDGFR, FGFR). В частности, регорафениб ингибирует мутантную киназу KIT, ключевой онкогенный фактор в развитии стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Благодаря этому регорафениб блокирует пролиферацию опухолевых клеток. В доклинических исследованиях было показано, что регорафениб оказывает выраженное противоопухолевое действие на широком спектре опухолевых моделей, включая колоректальный рак и гастроинтестинальные стромальные опухоли. Эффект препарата связан с его антиангиогенным и антипролиферативным воздействием. Кроме того, регорафениб показывает антиметастатическое действие *in vivo*. Основные метаболиты препарата в организме человека (М-2 и М-5) по своей эффективности на моделях *in vitro* и *in vivo* сопоставимы с регорафенибом.

Противоопухолевое действие

Метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR).

Неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета.

Состав

Активное вещество: регорафениб — 40,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 100,00 мг, кроскармеллоза натрия — 154,00 мг, магния стеарат — 3,60 мг, повидон-25 — 160,00 мг, кремния диоксид коллоидный — 2,40 мг;

пленочная оболочка: опадрай IITM 85G35294 розовый (железа оксид красный E172 — 0,0648 мг, железа оксид желтый E172 — 0,0732 мг, лецитин — 0,42 мг, макрогол/PEG 3350 — 1,482 мг, поливиниловый спирт, частично гидролизированный — 5,28 мг, тальк — 2,40 мг, титана диоксид E171 — 2,28 мг) — 12,00 мг.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза препарата регорафениба составляет 160 мг (4 таблетки по 40 мг). Препарат назначается один раз в сутки в течение 3 недель. В последующую неделю (4-я неделя от начала лечения) следует перерыв в приеме препарата. Период продолжительностью 4 недели от начала приема является одним курсом лечения препаратом регорафениб.

Таблетки принимают каждый день (один раз в сутки) в одно и то же время после приема пищи, содержащей низкое количество жира. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой.

Если очередной прием препарата пропущен, пациент должен принять таблетку в тот же день, как только об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу препарата в течение одного дня с целью компенсировать пропущенный прием.

Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия.

Коррекция дозы

Индивидуальная переносимость и безопасность лечения могут потребовать временного прекращения терапии и/или уменьшения дозы регорафениба.

Коррекция дозы на каждом этапе снижения дозы составляет 40 мг (1 таблетка). Наименьшая рекомендуемая доза регорафениба составляет 80 мг в сутки. Максимальная суточная доза — 160 мг.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Индукторы CYP3A4/ингибиторы CYP3A4 и UGT1A9

In vitro было показано, что регорафениб метаболизируется цитохромом CYP3A4 и уридинфосфатглюкуронилтрансферазой UGT1A9.

Применение *кетоконазола* (400 мг в течение 18 дней), сильного ингибитора изофермента CYP3A4, в сочетании с однократным приемом регорафениба (160 мг на пятый день) приводило к увеличению среднего воздействия (AUC) регорафениба приблизительно на 33% и снижению среднего воздействия его активных метаболитов, М-2 (N-оксид) и М-5 (N-оксид и N-дезметил) приблизительно на 90%. Не рекомендуется применять регорафениб совместно с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, *кларитромицин*, *грейпфрутовый сок*, *итраконазол*, *кетоконазол*, *позаконазол*, *телитромицин* и *вориконазол*), поскольку их влияние на воздействие регорафениба в стабильном состоянии и его метаболитов (М-2 и М-5) не изучалось.

Не рекомендуется применять сильные ингибиторы UGT1A9 (например, *мефенаминовая кислота*, *дифлунизал* и *нифлумовая кислота*) во время терапии регорафенибом, поскольку их влияние на экспозицию регорафениба и его метаболитов в равновесном состоянии не изучалось.

Применение *рифампина* (600 мг в течение 9 дней), сильного индуктора CYP3A4, в сочетании с однократным приемом регорафениба (160 мг на седьмой день) приводило к снижению среднего воздействия (AUC) регорафениба приблизительно на 50%, увеличению среднего воздействия активного метаболита М-5 в 3–4 раза, при этом не отмечалось изменения экспозиции активного метаболита М-2. Другие сильные ингибиторы CYP3A4 (например, *фенитоин*, *карбамазепин*, *фенобарбитал*) могут увеличивать метаболизм регорафениба. Не рекомендуется применять регорафениб совместно с сильными индукторами CYP3A4 или подбирать лекарственные средства, которые не влияют на CYP3A4 или индуцируют его в минимальной степени.

Субстраты UGT1A1 и UGT1A9

In vitro было показано, что регорафениб так же, как и его активный метаболит М-2, подавляет глюкуронизацию под действием UGT1A1 и UGT1A9, в то время как метаболит М-5 подавляет UGT1A1 только в концентрациях, которые достигаются в равновесном состоянии *in vivo*.

Применение регорафениба с последующим 5-дневным перерывом перед назначением *иринотекана* приводило к увеличению среднего воздействия (AUC) SN-38, субстрата UGT1A1 и активного метаболита иринотекана приблизительно на 44%. Также отмечалось увеличение среднего воздействия (AUC) иринотекана приблизительно на 28%. Эти данные показывают, что комбинированное применение регорафениба может увеличивать системную экспозицию субстратов UGT1A1 и UGT1A9.

Субстраты белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и Р-гликопротеина

In vitro было показано, что регорафениб (IC₅₀ около 40–70 нмоль) и его метаболиты М-2 (IC₅₀ 390 нмоль) и М-5 (IC₅₀ 150 нмоль) являются ингибиторами белка резистент-

ности рака молочной железы BCRP. Регорафениб (IC₅₀ около 2 мкмоль) и его метаболит М-2 (IC₅₀ 1,5 мкмоль) ингибируют Р-гликопротеин.

Комбинированное применение с регорафенибом может повышать концентрацию в плазме сопутствующих субстратов BCRP (например, *метотрексат*) или субстратов Р-гликопротеина (например, *дигоксин*).

Ингибиторы Р-гликопротеина и BCRP/стимуляторы Р-гликопротеина и BCRP

Исследования *in vitro* показывают, что метаболиты регорафениба М-2 и М-5 являются субстратами Р-гликопротеина и BCRP. Ингибиторы и стимуляторы BCRP и Р-гликопротеина могут препятствовать экспозиции М-2 и М-5. Клиническая значимость данных результатов исследований неизвестна.

Селективные субстраты изоформы CYP

In vitro было показано, что регорафениб является конкурентоспособным ингибитором цитохромов CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 в концентрациях, которые достигаются *in vivo* в стабильном состоянии (максимальная концентрация в плазме 8,1 мкмоль). *In vitro* ингибирующее действие в отношении CYP3A4 и CYP2C19 менее выражено.

Было проведено исследование с целью оценки влияния приема регорафениба в дозе 160 мг в течение 14 дней на фармакокинетику маркерных субстратов CYP2C8 (*розиглитазон*), CYP2C9 (*варфарин*), CYP2C19 (*омепразол*) и CYP3A4 (*мидазолам*).

Фармакокинетические данные показывают, что регорафениб можно применять совместно с субстратами CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 и CYP2C19 (*диклофенак*, *азитромицин*, *эритромицин*, *кортизон*, *гестоден*, *аторвастатин*, *доксорибуцин*, *галоперидол*, *амлодипин*, *S-варфарин*, *диклофенак*, *ибупрофен*, *аценокумарол*, *гексобарбитал*, *R-варфарин*, *S-мефенитоин*, *вальпроевая кислота*, *дронабинол*, *индометацин* и др.). При этом не отмечается клинически значимого взаимодействия между лекарственными препаратами.

Антибиотики

Профиль концентрация/время показывает, что регорафениб и его метаболиты могут подвергаться печеночно-кишечной циркуляции. Комбинированное применение *антибиотиков, влияющих на флору желудочно-кишечного тракта*, может нарушить печеночно-кишечную циркуляцию регорафениба и привести к уменьшению его экспозиции. Клиническая значимость данного взаимодействия неизвестна, но может являться причиной снижения эффективности регорафениба.

Комплексообразующие соединения солей желчных кислот

Существует вероятность, что регорафениб и его метаболиты М² и М5 могут подвергаться печеночно-кишечной циркуляции. Комплексообразующие соединения солей желчных кислот, такие как *холестирамин* и *холестагель*, могут взаимодействовать с регорафенибом, образуя нерастворимые комплексы, которые оказывают влияние на абсорбцию (или реабсорбцию), что потенциально может привести к снижению экспозиции. Клиническое значение данных потенциальных взаимодействий неизвестно, но может привести к снижению эффективности регорафениба.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы

В клинических исследованиях максимальная суточная доза регорафениба составляла 220 мг. Наиболее частыми нежелательными реакциями при данной дозе препарата были нежелательные реакции со стороны кожи, дисфония, диарея, воспаление слизистых оболочек, сухость слизистой оболочки полости рта, снижение аппетита, повышение артериального давления, общая слабость.

Лечение

Специфический антидот неизвестен.

В случае передозировки прием регорафениба следует прекратить и применять стандартную симптоматическую терапию. Пациент должен находиться под наблюдением врача до стабилизации состояния.

Особые указания

Действие на печень

У пациентов, получавших лечение регорафенибом, часто регистрировались отклонения значений биохимических показателей функции печени [аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и билирубин]. У небольшой части пациентов отмечались тяжелые нарушения показателей функции печени (3–4-й степени тяжести) и клинически выраженные нарушения функции печени (в том числе с летальным исходом).

До начала лечения регорафенибом рекомендуется определить показатели функции печени (АСТ, АЛТ, билирубин). На протяжении первых двух месяцев терапии следует проводить контроль функции печени по меньшей мере каждые 2 недели, затем не реже 1 раза в месяц, а также согласно клиническим показателям.

Поскольку регорафениб является ингибитором уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (UGT1A1), у пациентов с синдромом Жильбера возможно появление слабовыраженной непрямой (неконъюгированной) гипербилирубинемии.

Если у больных, получающих лечение регорафенибом, отмечается ухудшение показателей функции печени, связанное с терапией (в отсутствие явной альтернативной причины, например, механической желтухи или прогрессирования основного заболевания), врачу следует изменить дозу препарата и наблюдать за состоянием пациента.

Печень имеет большое значение в выведении регорафениба. При применении регорафениба у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени следует проводить тщательный контроль за состоянием пациента. Не рекомендуется применение регорафениба у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью), поскольку регорафениб не изучен у данной категории пациентов (возможно увеличение экспозиции препарата).

Пациенты с опухолями и мутациями в гене KRAS

У пациентов с мутациями в гене KRAS наблюдалось значительное улучшение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и было зарегистрировано численно более слабое воздействие на общую выживаемость (ОВ). Принимая во внимание значительную токсичность, связанную с терапией, врачам рекомендуют внимательно оценивать пользу и риски при назначении регорафениба пациентам с опухолями, имеющими мутации в гене KRAS

Кровотечения

У больных, получавших регорафениб, было зарегистрировано повышение частоты эпизодов кровотечений, в некоторых случаях с летальным исходом. При наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном назначении с антикоагулянтами (например, варфарин, фенпрокумон) или другими лекарственными препаратами, повышающими риск кровотечения, следует контролировать показатели коагулограммы и общего анализа крови. При появлении тяжелого кровотечения, требующего экстренного медицинского вмешательства, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения регорафенибом.

Ишемия миокарда и инфаркт миокарда

При приеме регорафениба отмечалось увеличение частоты случаев ишемии миокарда и инфаркта миокарда.

Пациенты с нестабильной стенокардией или появлением стенокардии (в течение 3 месяцев до начала терапии регорафенибом), недавним инфарктом миокарда (в период 6 месяцев до начала терапии регорафенибом) и пациенты с сердечной недостаточностью 2-го класса и выше по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации были исключены из клинических исследований.

У пациентов с ишемической болезнью сердца необходимо отслеживать клинические признаки и симптомы ишемии миокарда. При возникновении ишемии и/или инфаркта миокарда следует прекратить терапию регорафенибом до нормализации состояния.

При принятии решения о возобновлении терапии врач должен оценивать соотношение пользы от приема препарата с потенциальным риском у каждого отдельного пациента. Если клинические проявления ишемии сохраняются, возобновлять терапию не следует.

Синдром обратимой задней энцефалопатии

У пациентов, получавших регорафениб, были зарегистрированы случаи развития обратимой задней энцефалопатии. Обратимая задняя энцефалопатия проявлялась в виде судорог, головной боли, изменения сознания, нарушения зрения или корковой слепоты, иногда в сочетании с артериальной гипертензией. Для подтверждения диагноза пациентам следует провести томографию головного мозга. В случае развития обратимой задней энцефалопатии следует прекратить лечение регорафенибом, проводить контроль артериального давления и поддерживающую терапию.

Прободение и свищ желудочно-кишечного тракта

У пациентов, получавших регорафениб, были зарегистрированы случаи прободения желудочно-кишечного тракта и образования свища желудочно-кишечного тракта. Эти события были связаны с опухолями в брюшной полости. В случае прободения желудочно-кишечного тракта или образования свища терапию регорафенибом следует прекратить.

Повышение артериального давления

На фоне терапии регорафенибом было зарегистрировано увеличение частоты повышения артериального давления. Перед началом и во время лечения регорафенибом следует регулярно контролировать артериальное давление и корректировать его повышение в соответствии с принятыми стандартами лечения. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии, устойчивой к проводимой адекватной антигипертензивной терапии, врач должен временно прервать терапию и/или снизить дозу препарата. В случае развития гипертонического криза лечение регорафенибом следует отменить.

Нарушения заживления ран

В случае проведения обширных хирургических вмешательств рекомендуется временное прекращение терапии регорафенибом, поскольку лекарственные препараты, обладающие антиангиогенными свойствами, могут подавлять или ухудшать заживление ран. Решение о возобновлении терапии после хирургических вмешательств должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны.

Кожная токсичность

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме регорафениба были ладонно-подошвенная эритродизестезия и сыпь. С целью профилактики развития ладон-

но-подошвенной эритродизестезии следует контролировать образование мозолей и использовать специальные вкладыши для обуви и перчатки для предотвращения давления на подошвы и ладони. Для лечения ладонно-подошвенной эритродизестезии можно использовать кератолитические кремы (например, кремы на основе мочевины, салициловой кислоты или альфа-гидроксильной кислоты, которые следует наносить только на пораженные участки кожи) и увлажняющие кремы в обильном количестве для облегчения симптомов. При необходимости временно прекращают лечение и/или снижают дозу регорафениба или, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию регорафенибом прекращают.

Отклонения значений лабораторных показателей

При применении регорафениба было зарегистрировано повышение частоты электролитных нарушений (включая гипофосфатемию, гипокальциемию, гипонатриемию и гипокалиемию) и нарушений метаболизма (включая увеличение концентрации тиреотропного гормона, увеличение активности амилазы). Отклонения от нормы обычно носили легкий или умеренный характер и не сопровождалось клиническими проявлениями. В случае возникновения электролитных нарушений или нарушений метаболизма коррекция дозы или прекращение терапии не требуются.

Во время терапии регорафенибом рекомендуется контролировать биохимические и метаболические показатели. При необходимости назначают заместительную терапию в соответствии с принятыми стандартами лечения. В случаях устойчивых или рецидивирующих нарушений следует рассмотреть возможность временного прекращения лечения или снижения дозы, или полного прекращения терапии регорафенибом.

Системная токсичность

После повторного введения дозы у мышей, крыс и собак наблюдались нежелательные реакции со стороны ряда органов, прежде всего почек, печени, пищеварительного тракта, щитовидной железы, лимфатической/кроветворной системы, эндокринной системы, репродуктивной системы и кожи. В 26-недельном исследовании токсичности при введении повторных доз у крыс наблюдалось небольшое увеличение частоты случаев утолщения атриовентрикулярных клапанов сердца. Причиной данного явления может служить ускорение возрастного физиологического процесса. Данные реакции наблюдались при системных экспозициях, находящихся в диапазоне или ниже диапазона предполагаемой экспозиции у человека (основано на сравнении AUC).

Изменения зубов и костей, а также нежелательные явления в репродуктивной системе были наиболее выражены у молодых и растущих животных, а также у молодых крыс, что указывает на потенциальный риск для детей и подростков.

Тератогенность и эмбриотоксичность

Специальные исследования влияния регорафениба на фертильность не проводились. Следует учитывать способность регорафениба оказывать неблагоприятное воздействие на репродуктивную систему мужчин и женщин. В исследовании на крысах и собаках после многократного применения регорафениба при экспозициях ниже предполагаемой экспозиции у человека (при сравнении AUC) наблюдались морфологические изменения в яичках, яичниках и матке. Наблюдаемые изменения были обратимы только частично.

В исследовании на кроликах при экспозиции ниже предполагаемой экспозиции у человека наблюдалась эмбриотоксичность (при сравнении AUC). В основном были обнаружены нарушения формирования мочевыделительной системы, сердца и крупных сосудов, костей.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальные исследования не проводились, однако при возникновении нежелательных явлений, которые могут влиять на указанные способности, рекомендуется избегать управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (до исчезновения данных симптомов).

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНО-ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Причина разработки препаратов данной группы связана с необходимостью повысить эффективность специфического противоопухолевого иммунного ответа, а также достижениями в понимании механизмов развития толерантности иммунной системы по отношению к опухолевым клеткам. В норме толерантность иммунной системы необходима для предупреждения развития аутоиммунных реакций и повреждения собственных тканей и органов. Важным звеном в этой системе являются молекулы «контрольных точек» или «чек-пойнтов», которые тормозят иммунный ответ. Самые изученные в настоящий момент контрольные точки регуляции иммунного ответа — это CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 — белок 4 цитотоксических Т-лимфоцитов) и сигнальный путь запрограммированной клеточной смерти PD-1 (programmed cell death-1).

CTLA-4 (известный также как CD 152) — рецептор на клеточной мембране Т-лимфоцитов. При стимуляции этого рецептора происходит угнетение Т-лимфоцитов, что ведет к развитию иммунной толерантности.

PD-1 (известный также как CD 279) — рецептор, активация которого приводит к развитию программируемой клеточной гибели Т-лимфоцитов (апоптозу), что также ведет к толерантности иммунной системы и ускользанию опухолевых клеток от иммунного ответа. На каждую из этих контрольных точек были разработаны соответствующие препараты: против CTLA-4 — ипилимумаб, против PD-1 — пембролизумаб и ниволумаб.

4.1. Ниволумаб

Ниволумаб — человеческое моноклональное антитело — IgG4 с приблизительной молекулярной массой 146 кДа.

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

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

Противоопухолевое действие

Метастатический колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью.

Лекарственная форма

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

Состав

1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит:

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

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

Правила приготовления и особенности введения препарата

Не встряхивать флакон перед использованием!

Разбавленный раствор для инфузии готовят в асептических условиях.

Перед введением препарата осмотреть содержимое флакона.

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

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

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

Ниволумаб совместим со следующими типами оборудования для инфузий:

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

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

Инструкции по приготовлению и введению препарата

Дозировка препарата определяется как мг/кг. Рекомендуемая доза ниволумаба составляет 3 мг/кг массы тела в виде 60-минутной внутривенной инфузии каждые 2 недели. Лечение должно продолжаться при наличии клинического эффекта или до появления признаков непереносимой токсичности. На основании дозы, выписанной пациенту, определяют количество флаконов препарата, необходимых для введения. Для одного пациента может потребоваться более 1 флакона для приготовления разовой дозы для введения.

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

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

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

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

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

Флакон не следует встряхивать.

С точки зрения микробиологической чистоты, приготовленный раствор должен использоваться немедленно. В противном случае приготовленный раствор можно хранить в защищенном от света месте до 24 часов при температуре 2–8 °C [из указанных 24 часов

раствор препарата может находиться при комнатной температуре (20–25 °C) и дневном освещении в течение не более чем 4 часов, включая время, необходимое для введения препарата].

Неиспользованный остаток во флаконе и пустой флакон уничтожить.

Введение раствора для инфузий

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

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

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

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

В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия следует избегать применения системных ГКС (гидрокортизон, кортизон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) и других иммунодепрессантов перед назначением терапии ниволумабом.

После начала терапии ниволумабом ГКС и другие иммунодепрессанты могут применяться для коррекции иммуноопосредованных побочных реакций, вызванных воздействием ниволумаба на иммунную систему. Применение системных ГКС после начала лечения ниволумабом не снижает его эффективность.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Случаев передозировки выявлено не было.

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

Особые указания

Ниволумаб может вызывать тяжелые, в т. ч. с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Пациенты должны находиться под непрерывным контролем (как минимум 5 мес. после введения последней дозы), т. к. нежелательные реакции, обусловленные воздействием ниволумаба, могут развиваться в любой момент во время применения или после отмены терапии.

При подозрении на развитие иммуноопосредованной нежелательной реакции должна быть проведена адекватная оценка для подтверждения или исключения иной этиологии. Основываясь на тяжести нежелательной реакции, применение ниволумаба должно быть прекращено с возобновлением или без назначения ГКС.

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

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

Ниволумаб должен быть отменен при любых рецидивирующих иммуноопосредованных нежелательных реакциях от средней до тяжелой степени и отменен без возобновления при тяжелом иммуноопосредованном пневмоните и иммуноопосредованном гепатите, а также жизнеугрожающих иммуноопосредованных нежелательных реакциях (таблица 4).

Таблица 4. Отмена или пропуск дозы ниволумаба

Иммуноопосредованные нежелательные реакции	Тяжесть	Модификация лечения
Иммуноопосредованный пневмонит	2-я степень тяжести пневмонита	Прекратить прием ниволумаба до исчезновения симптомов, положительной рентгенологической динамики и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами
	3-я или 4-я степени тяжести пневмонита	Отмена ниволумаба без возобновления
Иммуноопосредованный колит	2-я или 3-я степени тяжести диареи или колита	Прекратить прием ниволумаба до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами
	4-я степень тяжести диареи или колита	Отмена ниволумаба без возобновления
Иммуноопосредованный гепатит	2-я степень тяжести повышения активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) или уровня общего билирубина	Прекратить прием ниволумаба до возвращения лабораторных показателей к исходному уровню и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами.
	3-я или 4-я степени тяжести повышения активности АСТ, АЛТ или уровня общего билирубина	Отмена ниволумаба без возобновления
Иммуноопосредованные нефрит и почечная дисфункция	2-я или 3-я степени тяжести повышения уровня креатинина	Прекратить прием ниволумаба до возвращения уровня креатинина к исходному уровню купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами
	4-я степень тяжести повышения уровня креатинина	Отмена ниволумаба без возобновления

Иммуноопосредованные нежелательные реакции	Тяжесть	Модификация лечения
Иммуноопосредованная эндокринопатия	Симптоматическая эндокринопатия 2-й или 3-й степени (включая гипотиреоз, гипертиреоз, гипофизит, недостаточность коры надпочечников и диабет)	Прекратить прием ниволумаба до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами (в случае необходимости снятие симптомов острого воспаления). Прием ниволумаба должен быть продолжен в случае проведения гормонозаместительной терапии вплоть до тех пор, пока есть симптомы
	Гипофизит 4-й степени тяжести. Недостаточность коры надпочечников 4-й степени тяжести	Отмена ниволумаба без возобновления
Иммуноопосредованная сыпь	Сыпь 3-й степени тяжести	Прекратить прием ниволумаба до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами
	Сыпь 4-й степени тяжести	Отмена ниволумаба без возобновления
Прочие иммуноопосредованные нежелательные реакции	3-я степень тяжести	Прекратить прием ниволумаба до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами
	4-я степень тяжести. Повторяющаяся 3-я степень тяжести. 2-я или 3-я степени тяжести при сохранении реакций несмотря на приостановку лечения или при невозможности снизить суточную дозу глюкокортикостероидов до эквивалентной 10 мг преднизона	Отмена ниволумаба без возобновления

Примечание: степень токсичности соответствует общей терминологии критериев нежелательных явлений Национального института рака США, версия 4,0 (NCI-CTCAE v4)

Инфузионные реакции

Во время клинических исследований отмечались случаи тяжелых инфузионных реакций. В случае развития тяжелых инфузионных реакций введение ниволумаба должно быть прекращено с назначением соответствующей лекарственной терапии. Пациенты с легкой или умеренной инфузионной реакцией могут продолжать терапию ниволумабом под непрерывным наблюдением и с проведением премедикации в соответствии с действующими стандартами профилактики инфузионных реакций.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ввиду возможного появления нежелательных реакций, таких как утомляемость, пациентам следует воздерживаться от управления транспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания

и быстроты психомоторных реакций в период лечения ниволумабом, до установления факта, что данные побочные реакции у них отсутствуют.

Условия хранения

Хранить при температуре 2–8 °С в защищенном от света месте. **Не замораживать. Не встряхивать.**

Хранить в недоступном для детей месте.

4.2. Пембролизумаб

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

Противоопухолевое действие

Для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), которые ранее получали терапию.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 фл.

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

Состав

Активное вещество: пембролизумаб –100 мг;

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

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Флакон с лекарственным препаратом необходимо хранить в защищенном от света месте. **Не замораживать. Не встряхивать.**

Необходимо довести температуру флакона с препаратом пембролизумаб до комнатной температуры.

Флакон с препаратом до разведения может находиться вне холодильника (при температуре не более 25 °С) в течение 24 ч.

Лекарственные препараты для парентерального введения перед применением должны проверяться визуально на наличие посторонних частиц и изменения цвета раствора. Препарат пембролизумаб представляет собой прозрачный или опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета. В случае наличия посторонних частиц флакон с препаратом нельзя использовать.

Необходимо набрать требуемый объем (до 4 мл, 100 мг) препарата пембролизумаб и перенести в инфузионный мешок, содержащий 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор глюкозы (декстрозы), для приготовления разведенного раствора с конечной концентрацией от 1 до 10 мг/мл. Перемешивать разведенный раствор следует, осторожно переворачивая инфузионный мешок.

Приготовленный инфузионный раствор не замораживать.

Препарат не содержит консервантов. Разведенный препарат должен быть использован немедленно. В случае если разведенный раствор не используется непосредственно после приготовления, его допускается хранить при комнатной температуре суммарно в течение до 6 ч. Разведенный раствор допускается хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8°C, при этом общее время от приготовления разведенного раствора до введения инфузии не должно превышать в сумме 24 ч. После извлечения из холодильника и перед использованием флаконы и/или инфузионные мешки необходимо довести до комнатной температуры.

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

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

Следует выбросить любое неиспользованное количество препарата, оставшееся во флаконе.

Длительность инфузии

Внутривенно, в виде инфузии, в течение 30 мин каждые 3 недели.

Лечение следует начинать и проводить под контролем квалифицированных и опытных врачей-онкологов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Специальных исследований фармакокинетического взаимодействия пембролизумаба с другими ЛС не проводили.

Поскольку пембролизумаб выводится за счет катаболизма, то не следует ожидать метаболических лекарственных взаимодействий.

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

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Информация о передозировке пембролизумаба отсутствует.

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

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

Особые указания

Иммуноопосредованные нежелательные реакции

У пациентов, получавших пембролизумаб, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций,

наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены пембролизумаба, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии.

При подозрении на иммуноопосредованные нежелательные реакции требуется провести тщательную оценку с целью подтвердить этиологию и исключить другие возможные причины. Основываясь на тяжести нежелательной реакции, необходимо временно отменить применение пембролизумаба и назначить кортикостероиды. С момента улучшения до 1-й степени тяжести или менее начать постепенное уменьшение дозы кортикостероидов и продолжить постепенное снижение в течение по меньшей мере 1 месяца. Согласно ограниченным данным, полученным в клинических исследованиях, у пациентов, у которых иммуноопосредованные нежелательные реакции не поддавались контролю посредством применения кортикостероидов, может быть рассмотрена возможность назначения других системных иммуносупрессантов.

Возобновление применения пембролизумаба возможно в случае, если выраженность нежелательной реакции остается 1-й степени тяжести или менее. При возникновении другого эпизода нежелательной реакции тяжелой степени необходимо полностью прекратить применение пембролизумаба.

Инфузионные реакции

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат пембролизумаб может оказывать незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Сообщалось об утомляемости после введения пембролизумаба

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре 2–8°C (не замораживать, не встряхивать).

4.3. Ипилимумаб

Ипилимумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом, связывающимся с цитотоксическим Т-лимфоцитассоциированным антигеном 4 (CTLA-4). Ипилимумаб представляет собой IgG1-каппа, который производится методом генной инженерии на выделенной культуре клеток млекопитающих; приблизительная молекулярная масса составляет 148 кДа.

CTLA-4 является ключевым регулятором активации Т-лимфоцитов. Ипилимумаб является ингибитором CTLA-4, блокирует тормозные сигналы каскада CTLA-4, увеличивая количество противоопухолевых Т-хелперов, которые в свою очередь вызывают рост числа прямых Т-киллеров. Показано, что блокада CTLA-4 также уменьшает регуляторную функ-

цию Т-клеток, что может приводить к усилению иммунного противоопухолевого ответа. Ипилимумаб может селективно уменьшать количество Т-регуляторных клеток в области опухоли, приводя к росту отношения противоопухолевых Т-хелперов к Т-регуляторам, что способствует гибели опухолевых клеток.

Противоопухолевое действие

Метастатический колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью.

Лекарственная форма

Раствор для инфузий в виде прозрачной или слегка опалесцирующей жидкости от бесцветного до светло-желтого цвета.

Состав

1 флакон с раствором для инфузий содержит:

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

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

Способ применения и дозы

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

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

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

Расчет дозы препарата

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

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

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

Рекомендации по коррекции дозы препарата

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

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

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

Правила приготовления раствора и особенности введения препарата

Не встряхивать флакон перед использованием!

Разбавленный раствор для инфузий готовят в асептических условиях.

Перед введением препарата осмотреть содержимое флакона. Нельзя вводить препарат при наличии в нем посторонних частиц, а также, если раствор стал мутным или его цвет изменился. Перед введением препарата следует выдержать его при комнатной температуре в течение 5 минут. Препарат может использоваться после разведения стерильным 0,9% раствором натрия хлорида для инфузий или стерильным 5% раствором декстрозы для инфузий до концентрации от 1 до 4 мг/мл.

Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий.

Ипилимумаб совместим со следующими типами оборудования для инфузий:

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

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

Инструкции по приготовлению и введению препарата

1. Определяют количество флаконов препарата, необходимых для введения, достают их из холодильника и оставляют при комнатной температуре на 5 минут.
2. Удаляют защитную пластиковую крышку с флакона. Пробку флакона протирают стерильной ватой, смоченной в спирте.
3. Переносят необходимый объем препарата (концентрация 5 мг/мл) с помощью стерильного шприца во флакон стерильной инфузионной системы. Разведение проводят с помощью стерильного 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий или стерильного 5% раствора декстрозы для инфузий до концентрации от 1 до 4 мг/мл. Например, прибавляют 4 части стерильного 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий или стерильного 5% раствора декстрозы для инфузий к одной части препарата в сосуде для инфузий.
4. Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий.
5. С точки зрения микробиологической чистоты, приготовленный раствор должен использоваться немедленно. В противном случае, приготовленный раствор можно хранить до 24 часов при температуре (2–8 °C) или при комнатной температуре (20–25 °C).
6. Неиспользованный остаток ипилимумаба во флаконе и пустой флакон уничтожить.

Длительность инфузии

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

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

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

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

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Молекула ипилимумаба представляет собой моноклональное антитело, поэтому он не подвергается метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, осуществляющих метаболизм лекарственных препаратов.

Фармакокинетические взаимодействия ипилимумаба с другими лекарственными препаратами маловероятны.

Глюкокортикостероиды (гидрокортизон, кортизон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон).

В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия следует избегать применения глюкокортикостероидов перед назначением терапии ипилимумаба. После начала терапии ипилимумабом глюкокортикостероиды и другие иммунодепрессанты могут применяться для коррекции иммуноопосредованных побочных реакций, вызванных воздействием препарата на иммунную систему.

Применение системных глюкокортикостероидов после начала лечения препаратом не влияет на эффективность препарата.

Антикоагулянты (гепарин натрия, надропарин кальция, фраксипарин, эноксапарин натрия, антагонисты витамина К: варфарин, фениндион, аценокумарол).

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

Совместное введение с вемурафенибом

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

Пациенты, находящиеся на диете с контролируемым потреблением солей натрия

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

Особые указания

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

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

Если не установлена другая этиология, следующие побочные реакции следует считать воспалительными и развившимися в результате применения ипилимумаба: диарея, повышение частоты дефекаций, примесь крови в кале, повышение активности «печеночных» трансаминаз, кожная сыпь, эндокринопатии. Их ранняя диагностика и соответствующее лечение имеют существенное значение для минимизации осложнений, угрожающих жизни пациента. Для лечения тяжелых побочных реакций, вызванных воздействием на иммунную систему, может быть необходимо системное введение высоких доз глюкокортикостероидов с дополнительным применением иммуносупрессивной терапии или без нее. Для коррекции побочных реакций ипилимумаба следует применять специально разработанные для этого схемы лечения.

Перед началом курса, а также перед каждым введением препарата следует проводить оценку функции печени и щитовидной железы.

При комбинированной терапии ипилимумабом с ниволумабом отмечались побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, включая легочную эмболию; необходим постоянный мониторинг пациентов на предмет возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также за клиническими признаками, симптомами и лабораторными показателями, указывающими на нарушения электролитного баланса и обезвоживание до и во время лечения. Терапию ипилимумабом в комбинации с ниволумабом следует прекратить при развитии опасных для жизни или рецидивирующих тяжелых сердечных и легочных побочных реакций. Пациенты должны находиться под непрерывным контролем (как минимум 5 месяцев после введения последней дозы), т.к. нежелательные реакции, обусловленные воздействием ипилимумаба или ниволумаба, могут развиваться в любой момент во время применения или после отмены терапии.

При терапии ипилимумабом в комбинации с ниволумабом были отмечены случаи тяжелой диареи или колита. Пациентов следует наблюдать на наличие признаков диареи и дополнительных симптомов колита, таких как боль в животе, слизь или кровь в стуле. Следует исключить инфекции и связанные с ними симптомы.

При терапии ипилимумабом в комбинации с ниволумабом были отмечены случаи тяжелого пневмонита или интерстициального заболевания легких, включая случаи с летальным исходом. Пациентов следует наблюдать на наличие признаков и симптомов пневмонита, таких как одышка, гипоксия, рентгенографические изменения (например, затемнение по типу матового стекла, очаги воспаления). Следует исключить инфекции и связанные с заболеванием симптомы.

Серьезные побочные реакции со стороны печени, в т.ч. летальная печеночная недостаточность, могут отмечаться спустя 3–9 недель после начала терапии ипилимумабом. Нарушение функции печени может протекать бессимптомно. Если у пациента выявлены

повышение активности АЛТ и АСТ или концентрации общего билирубина, следует исключить такие причины гепатотоксичности, как наличие инфекционного заболевания, прогрессирование онкологического заболевания или сопутствующую терапию и контролировать функцию печени до улучшения показателей печеночных трансаминаз и билирубина.

При терапии ипилимумабом в комбинации с ниволумабом были отмечены случаи тяжелого гепатита. Пациенты должны наблюдаться на наличие признаков и симптомов гепатита, таких как повышение уровня трансаминаз и общего билирубина. Следует исключить инфекции и связанные с заболеванием симптомы.

Ипилимумаб в качестве монотерапии или в комбинации с ниволумабом следует назначать с осторожностью у пациентов, у которых ранее отмечались тяжелые или жизнеугрожающие нежелательные кожные реакции при лечении иными иммуностимулирующими противоопухолевыми препаратами.

При монотерапии ипилимумабом возможно развитие серьезных неврологических побочных реакций: синдром Гийена-Барре (в т.ч. с летальным исходом), myasthenia gravis, мышечная слабость, сенсорная невропатия.

При терапии ипилимумабом в комбинации с ниволумабом были отмечены случаи тяжелого нефрита и почечной дисфункции, поэтому пациенты должны наблюдаться на наличие их признаков и симптомов. У большинства пациентов отмечено бессимптомное повышение сывороточного креатинина. Следует исключить этиологию, связанную с заболеванием.

Ипилимумаб может вызывать воспаление органов внутренней секреции, нарушение их функции: гипопизит, гипопитуитаризм, недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз. У пациентов могут наблюдаться неспецифические симптомы, которые могут напоминать другие заболевания, такие как метастазы в головном мозге или проявления основного заболевания. Основными симптомами являются головная боль и усталость. Могут отмечаться также нарушения полей зрения, изменения поведения, нарушение электролитного баланса, снижение АД. Следует исключить симпатоадреналовый криз как причину появления этих симптомов.

При терапии ипилимумабом в комбинации с ниволумабом были отмечены случаи тяжелой эндокринопатии, включая гипотиреоз, гипертиреоз, недостаточность коры надпочечников (включая вторичную недостаточность коры надпочечников), гипопизит (включая гипопитуитаризм), сахарный диабет и диабетический кетоацидоз. Пациентов необходимо наблюдать на наличие признаков и симптомов эндокринопатий и изменения функции щитовидной железы (в начале лечения, периодически во время лечения и основываясь на клинической оценке). У пациентов может отмечаться усталость, головная боль, изменение психического состояния, боль в животе, необычный ритм работы кишечника и гипотензия или неспецифические симптомы, которые могут иметь сходство с другими состояниями, такими как метастазы в головном мозге или сопутствующие заболевания. В случае отсутствия выявления иной этиологии, признаки и симптомы эндокринопатий должны считаться иммуноопосредованными.

Ипилимумаб может вызывать тяжелые инфузионные реакции. В случае развития тяжелой инфузионной реакции инфузию ипилимумаба или ипилимумаба в комбинации с ниволумабом следует прекратить и назначить соответствующее медикаментозное лечение.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ввиду возможного появления нежелательных реакций, таких как утомляемость, пациентам следует воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально

опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в период лечения ипилимумабом до установления факта, что данные побочные реакции у них отсутствуют.

Условия хранения

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

ГЛАВА 5. ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

У пациентов со злокачественными новообразованиями часто возникает потеря костной ткани на фоне ХТ (остеопороз), а также появление метастазов в костях при распространенном онкологическом заболевании. Это ведет к значимому ухудшению качества жизни и уменьшает выживаемость пациентов. Для профилактики и лечения костных поражений и связанных с ними осложнений применяются остеомодифицирующие агенты (ОМА): деносумаб и бисфосфонаты, к которым относят золедроновую и клодоновую кислоты.

5.1. Золедроновая кислота

Золедроновая кислота относится к высокоэффективным бисфосфонатам, избирательно действующим на костную ткань, подавляя резорбцию костной ткани, воздействуя на остеокласты. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. Точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. Золедроновая кислота не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства кости.

Помимо ингибирующего действия на резорбцию костной ткани, золедроновая кислота обладает противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими эффективность препарата при метастазах в костях. *In vivo*: ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами, изменяет микросреду костного мозга, приводит к снижению роста опухолевых клеток; проявляет антиангиогенную активность. Подавление костной резорбции клинически сопровождается, в том числе, выраженным снижением болевых ощущений.

In vitro: ингибирует пролиферацию остеобластов, проявляет прямую цитостатическую и проапоптотическую активность, синергичный цитостатический эффект с противоопухолевыми препаратами, антиадгезивную и антиинвазивную активность. Золедроновая кислота, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз, оказывает непосредственное противоопухолевое действие в отношении клеток миеломы человека и рака молочной железы, а также уменьшает проникновение клеток рака молочной железы человека через экстрацеллюлярный матрикс, что свидетельствует о наличии у нее антиметастатических свойств. Кроме того, золедроновая кислота ингибирует пролиферацию клеток эндотелия человека и животных и оказывает антиангиогенное действие.

У пациентов с раком молочной железы, раком предстательной железы и другими солидными опухолями с метастатическим поражением костной ткани золедроновая кислота предотвращает развитие патологических переломов, компрессии спинного мозга, снижает потребность в проведении лучевой терапии и оперативных вмешательств, уменьшает опухолевую гиперкальциемию. Препарат способен сдерживать прогрессирование болевого синдрома. Лечебный эффект менее выражен у пациентов с остеобластическими очагами, чем с остеолитическими.

Противоопухолевое действие

Остеолитические, остеобластические и смешанные костные метастазы солидных опухолей и остеолитические очаги при множественной миеломе, в составе комбинированной терапии; гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий бесцветный или слегка желтоватый, прозрачный.

Состав

В 5 мл содержится:

активные вещества: золедроновой кислоты моногидрат 4,264 мг, что соответствует содержанию золедроновой кислоты 4 мг;

вспомогательные вещества: маннитол — 220 мг, натрия цитрата дигидрат — 24 мг, вода д/и — до 5 мл.

5 мл — флаконы пластиковые бесцветные (1) — пачки картонные.

Способ применения и дозы

Внутривенно капельно 4 мг в день (Д1), таких 9 введений с интервалом 28 дней, затем с переходом в режим поддержки 1 раз в 3 месяца. Следует дополнительно применять кальций внутрь в дозе 500 мг в сутки и витамин D в дозе 400 МЕ в сутки.

Золедроновую кислоту может вводить только врач, имеющий опыт внутривенного введения бисфосфонатов. Перед введением 5 мл концентрата золедроновой кислоты, которая содержит 4 мг золедроновой кислоты, разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Готовый раствор золедроновой кислоты для инфузий следует вводить в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее 15 минут. Концентрат золедроновой кислоты нельзя смешивать с растворами для инфузий, которые содержат кальций или другие двухвалентные катионы, такие как лактатный раствор Рингера, и необходимо вводить в виде однократной инфузии с использованием отдельной инфузионной системы.

Под контролем уровня кальция и креатинина крови.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

При одновременном применении бисфосфонатов и *аминогликозидов* уровень кальция в сыворотке может оставаться сниженным более длительно, чем это требуется, поскольку возможно аддитивное влияние на концентрацию кальция в сыворотке крови.

При одновременном применении с *препаратами*, потенциально обладающими *нефротоксическим действием*, повышается риск ухудшения функции почек.

Передозировка

При острой передозировке препаратом (ограниченные данные) отмечались нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, изменения электролитного состава, включая снижение концентрации кальция, фосфатов и магния в плазме крови. Пациент, получивший дозу препарата, превышающую рекомендованную, должен находиться под постоянным наблюдением. В случае возникновения гипокальциемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, показано проведение инфузии кальция глюконата.

Особые указания

Препарат, содержащий золедроновую кислоту, следует применять строго по показаниям для соответствующей лекарственной формы.

До начала лечения бисфосфонатами нужно проводить осмотр полости рта с соответствующей стоматологической профилактикой.

С *осторожностью* применять у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести; у пациентов с полным или неполным сочетанием бронхиаль-

ной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (в т.ч. в анамнезе); при одновременном применении с препаратами, способными оказывать значимое влияние на функцию почек (например, с *антибиотиками-аминогликозидами* или *диуретическими средствами*, вызывающими дегидратацию).

При повторном применении перед каждым введением следует определять концентрацию креатинина в сыворотке крови. Если полученные данные свидетельствуют об ухудшении функции почек, необходимо оценить риск и пользу проводимой терапии.

Перед инфузией следует исключить наличие дегидратации у пациента. Для обеспечения адекватной гидратации рекомендуется введение физиологического раствора до, во время или после инфузии золедроновой кислоты. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

После введения золедроновой кислоты необходим постоянный контроль за концентрацией кальция, фосфора, магния и креатинина в сыворотке крови.

Если развивается гипокальциемия, гипофосфатемия или гипомagneмизация, необходима краткосрочная поддерживающая терапия.

Пациентам с метастатическим поражением костей при нарушении функции почек легкой или умеренной степени тяжести до начала терапии (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) рекомендуются следующие дозы препарата: начальный уровень клиренса креатинина (мл/мин) рекомендуемая доза золедроновой кислоты (мг) 60–4 мг, 50–60–3,5 мг, 40–49–3,3 мг, 30–39–3 мг. Дозы рассчитаны с допущением заданной AUC = 0,66 мг × ч/л (клиренс креатинина 75 мл/мин). Для пациентов с нарушением функции почек предусматривается уменьшение дозы до такого уровня, при котором достигается такая AUC, как и у пациентов с клиренсом креатинина 75 мл/мин. После начала терапии уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять перед введением каждой дозы золедроновой кислоты. В случае нарушения функции почек лечение следует отменить. Терапию золедроновой кислотой следует восстанавливать в той же дозе, что и до прерывания лечения.

Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек возможно после тщательной оценки риска применения препарата и ожидаемой пользы. Клинический опыт применения препарата у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке крови > 400 мкмоль/л, или > 4,5 мг/дл, отсутствует. Пациентам с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, с уровнем креатинина в сыворотке крови < 400 мкмоль/л, или < 4,5 мг/дл, коррекция дозы не требуется.

Влияние на управление транспортными средствами

В связи с тем, что головокружение является одним из побочных эффектов золедроновой кислоты, пациентам следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности. При появлении головокружения следует воздержаться от указанных видов деятельности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

5.2. Клодроновая кислота

Ингибитор костной резорбции, бисфосфонат, является аналогом естественного пирофосфата. Действие бисфосфонатов основано на высоком сродстве к минеральным ком-

понентам костной ткани. Основным механизмом действия клодроновой кислоты является подавление активности остеокластов и уменьшение опосредованной ими резорбции костной ткани.

Клодроновая кислота подавляет активность остеокластов, уменьшая концентрацию кальция в сыворотке крови, а также выделение кальция и гидроксипролина с мочой.

In vitro бисфосфонаты тормозят преципитацию фосфата кальция, блокируют его трансформации в гидроксипатит, задерживают агрегацию кристаллов апатитов в более крупные кристаллы и замедляют растворение этих кристаллов.

Противоопухолевое действие

Остеолитические, остеобластические и смешанные костные метастазы солидных опухолей и остеолитические очаги при множественной миеломе, в составе комбинированной терапии; гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения. Капсулы для приема внутрь.

Состав

Концентрат

1 мл концентрата содержит:

активное вещество: динатрия клодроната тетрагидрат 75,0 мг (эквивалентно динатрия клодронату безводному 60,0 мг);

вспомогательные вещества: натрия гидроксид до pH 5,0, вода для инъекций до 1 мл.

Капсулы

1 капсула содержит:

активное вещество: динатрия клодроната тетрагидрат 500 мг (эквивалентно динатрия клодронату безводному 400 мг).

Способ применения и дозы

Внутрь, внутривенно капельно. При тяжелой гиперкальциемии и сильных болях в костях следует начинать с внутривенного (капельного) введения препарата — 3–5 мг/кг в течение 3–5 дней с переходом на пероральный прием. При миеломной болезни — 1,6–2,4 г/сут внутрь, раке молочной железы — 2,4–3,2 г/сут с дальнейшим снижением дозы до 1,6 г/сут, раке предстательной железы — 1,6–3,2 г/сут.

Внутривенно инфузионно (только для кратковременной терапии).

Для приготовления раствора для инфузии необходимую дозу растворяют в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы.

Для получения дозировки 300 мг: содержимое одной ампулы объемом 5 мл разбавляют до 500 мл 0,9% раствором хлорида натрия или 5% раствором глюкозы (50 мг/мл).

Для получения дозировки 1500 мг: содержимое пяти ампул объемом 5 мл (итого 25 мл) разбавляют до 500 мл 0,9% раствором хлорида натрия или 5% раствором глюкозы (50 мг/мл).

По 300 мг внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов ежедневно (не более 7 дней подряд) до достижения нормальной концентрации кальция в сыворотке крови (обычно происходит в течение 5 дней) или по 1500 мг однократно внутривенно капельно в течение 4-х часов.

Время поддержания нормокальциемии характеризуется значительными индивидуальными различиями. При необходимости контроля уровня кальция в крови инфузию можно повторить или назначить клодроновую кислоту внутрь.

Больные с почечной недостаточностью

При внутривенном введении дозы должны быть снижены в соответствии со следующими рекомендациями (таблица 5):

Таблица 5. Применение клодроновой кислоты у больных с почечной недостаточностью

Степень почечной недостаточности	Клиренс креатинина, мл/мин	Сокращение дозы клодроновой кислоты, %
легкая	50–80	на 25 %
умеренная	12–50	на 25–50 %
тяжелая	< 12	на 50 %

Ввиду отсутствия данных по фармакокинетике и безопасности следует избегать применения клодроновой кислоты у больных с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина ниже 10 мл/мин, кроме случаев кратковременной терапии при функциональной почечной недостаточности, вызванной повышением содержания кальция в сыворотке крови.

Прием перорально

Капсулы следует глотать, не разжевывая.

Суточную дозу 1600 мг рекомендуется принимать однократно утром натощак, запивая стаканом воды. После приема препарата больной должен в течение часа воздерживаться от приема пищи, питья (за исключением обыкновенной воды) и приема других лекарственных средств.

При назначении суточной дозы более 1600 мг ее следует принимать в два приема.

Первую часть дозы нужно принять, как рекомендовано выше. Оставшуюся часть дозы следует принять в промежутке между приемами пищи, через 2 часа после или за 1 час до еды, питья (кроме обыкновенной воды) и приема других лекарственных средств.

Клодроновую кислоту нельзя принимать с молоком, пищей, а также с препаратами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, поскольку все они нарушают всасывание клодроновой кислоты.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Препараты кальция, железа, антациды снижают эффективность. Аминогликозиды могут привести к выраженной гипокальциемии.

Передозировка

Симптомы: повышение уровня креатинина в сыворотке, гипокальциемия (с клиническими проявлениями и без них). После отмены препарата уровень кальция в плазме нормализуется самостоятельно в течение 4 суток.

Особые указания

При костной болезни Педжета применение клодроновой кислоты может привести к развитию вторичного гиперпаратиреоидизма, как нормальной реакции гомеостаза на уменьшение концентрации кальция в плазме крови.

Во время проведения терапии клодроновой кислотой необходимо обеспечить больному поступление достаточного количества жидкости, а также контролировать функцию почек и концентрацию кальция в сыворотке крови. Это особенно важно при применении средства в виде внутривенных инфузий, а также для больных с гиперкальциемией и почечной недостаточностью.

Следует избегать одновременного применения клотроновой кислоты с лекарственными препаратами, содержащими *двухвалентные катионы* (в т.ч. Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+}).

Пищевые продукты, содержащие *кальций*, способствуют уменьшению абсорбции клотроновой кислоты. Клотроновую кислоту нельзя принимать с молоком и пищей, содержащей кальций.

Имеются сообщения о развитии остеонекроза челюсти, обычно связанного с экстракцией зуба и/или с местной инфекцией (в т.ч. остеомиелит) у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, включающую и внутривенное, и пероральное применение бисфосфонатов.

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

Влияние на управление транспортными средствами

Не изучено.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °C.

5.3. Деносуаб

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

Противоопухолевое действие

Постменопаузальный остеопороз, потеря костной массы у женщин, которые проходят терапию по поводу рака молочной железы ингибиторами ароматазы.

Профилактика осложнений со стороны костной ткани (патологические переломы, облучение кости, компрессия спинного мозга или хирургическое вмешательство на кости) у взрослых с солидными опухолями, метастазирующими в кость.

Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободный от видимых включений.

Состав

В одном флаконе содержится:

активное вещество: 120 мг деносуаба;

вспомогательные вещества: сорбитол (E420) — 78,2 мг, уксусная кислота ледяная — 1,8 мг, натрия гидроксид до pH 5,2, вода д/и до 1,7 мл.

1,7 мл — Флаконы стеклянные объемом 3 мл (1) — пачки картонные с контролем первого вскрытия.

1,7 мл — Флаконы стеклянные объемом 3 мл (4) — пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата — одна подкожная инъекция 120 мг каждые 4 недели в область бедра, плеча или абдоминальную область.

В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция в дозе не менее 500 мг и витамин D — 400 МЕ.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы взаимодействия

Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Передозировка

В клинических исследованиях не отмечено случаев передозировки препарата.

*Особые указания**Гипокальциемия*

Предварительно гипокальциемия должна быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносумабом. Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата, при отсутствии гиперкальциемии.

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или находящиеся на диализе подвержены большему риску развития гипокальциемии. Необходим мониторинг концентраций кальция у этой подгруппы пациентов. При возникновении гипокальциемии во время лечения рекомендуются дополнительные краткосрочные добавки кальция при необходимости.

Инфекции кожи и придатков

У пациентов, получающих деносумаб, чаще отмечались инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требовавшие госпитализации. О таких реакциях чаще сообщалось для группы деносумаба (0,9%), чем для группы сравнения (0,7%). Пациентов следует проинструктировать незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки.

Остеонекроз челюсти

Рекомендуется осмотр полости рта и профилактический осмотр у стоматолога перед началом терапии у пациентов группы риска развития остеонекроза челюсти. Адекватная гигиена полости рта должна поддерживаться на протяжении всего периода лечения препаратом деносумаб. Во время лечения следует по возможности избегать инвазивных стоматологических процедур. При необходимости таких процедур решение должно приниматься совместно с лечащим врачом. Пациенты с развившимся остеонекрозом челюсти во время применения препарата деносумаб должны получать адекватное стоматологическое лечение. Необходима индивидуальная оценка соотношения польза/риск перед назначением препарата деносумаб пациентам с неустраняемыми факторами риска развития остеонекроза челюсти и для пациентов, у которых остеонекроз челюсти развился во время приема препарата.

Влияние на управление транспортными средствами

Исследований на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось.

Условия хранения

При температуре 2–8 °C. Не замораживать.

ГЛАВА 6. ШАБЛОНЫ ПРОЦЕДУРНЫХ ЛИСТОВ

Представляем шаблоны процедурных листов при различных схемах химиотерапии, применяемой при колоректальном раке. Расходные материалы ко всем процедурным листам см. в Приложении 5.

Процедурный лист mFOLFOX-6 sh0663

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Кальция фолинат 200–400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день; Фторурацил 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки) 46-часовая в/в инфузия с 1-го по 3-й дни; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Оксалиплатин			в/в капельно 120 минут 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й–3-й дни
Изменение режима лечения (включая удлине- ние интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до оксали- платина	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в за 30–60 минут до оксалиплатина	Д1				
Sol. Glucosae 5% — 500 ml Sol. Oxaliplatini mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Оксалиплатин разводится только 5%-раствором декстрозы. При разведении и введении нельзя использовать алюминий-содержащие системы и емкости.
- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения оксалиплатина — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Процедурный лист
FOLFOX + бевацизумаб sh0664

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Бевацизумаб 5 мг/кг в/в капельно в течение 90 минут (второе введение — 60 минут, при хорошей переносимости последующие введения — 30 минут) в 1-й день; Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Кальция фолинат 200–400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день; Фторурацил 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки) 46-часовая в/в инфузия с 1-го по 3-й дни; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Оксалиплатин			в/в капельно 120 минут 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й–3-й дни
Бевацизумаб			в/в капельно минут 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до оксали- платина	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в за 30–60 минут до оксалиплатина	Д1				
Sol. Glucosae 5% — 500 ml Sol. Oxaliplatini mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Sol. Bevacizumabi mg в/в капельно 90–60–30 минут	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Оксалиплатин разводится только 5%-раствором декстрозы. При разведении и введении нельзя использовать алюминий-содержащие системы и емкости.
- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения оксалиплатина — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.
- Бевацизумаб можно вводить только через 14-дней после имплантации порт-системы!
- Бевацизумаб несовместим с декстрозой.

- Бевацизумаб вводится после ХТ; последующие дозы можно вводить до или после ХТ.
- Бевацизумаб вводится в первое введение в/в капельно в течение 90 минут; второе введение — 60 минут, при хорошей переносимости последующие введения — 30 минут.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист
FOLFOX + панитумумаб sh0668

Дата:
 № и/б:
 Ф.И.О. пациента:
 Возраст:
 Леч. врач:
 Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Панитумумаб 6 мг/кг в 1-й день в 1-й день; Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Кальция фолинат 200–400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день; Фторурацил 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки) 46-часовая в/в инфузия с 1-го по 3-й дни; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Оксалиплатин			в/в капельно 120 минут 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й–3-й дни
Панитумумаб			в/в капельно минут 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до оксали- платина	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в за 30–60 минут до оксалиплатина	Д1				
Sol. Glucosae 5% — 500 ml Sol. Oxaliplatinii mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% 100/150 ml Sol. Panitumumabi mg в/в кап 90–60–30 мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Оксалиплатин разводится только 5%-раствором декстрозы. При разведении и введении нельзя использовать алюминий-содержащие системы и емкости.
- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения оксалиплатина — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.
- Полученный раствор панитумумаба перемешивают осторожным переворачиванием флакона. Не встряхивать! Не замораживать!
- Необходимое количество препарата панитумумаб растворяют в 100 мл Sol. NaCl 0,9%.
- Дозы панитумумаба выше 1000 мг следует растворить в 150 мл Sol. NaCl 0,9%.
- Панитумумаб должен вводиться с помощью инфузионного насоса через встроенный в инфузионную систему фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белков.
- Длительность инфузии — 60 мин; если первая инфузия переносится хорошо, последующие инфузии могут производиться в течение 30–60 мин.
- Длительность введения панитумумаба в дозах свыше 1000 мг должна составлять 90 мин.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист
FOLFOX + цетуксимаб sh0670

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, IMT — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Цетуксимаб 250 мг/м ² (нагрузочная доза 400 мг/м ²) в 1-й, 8-й дни; Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Кальция фолинат 200–400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день; Фторурацил 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки) 46-часовая в/в инфузия с 1-го по 3-й дни; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Оксалиплатин			в/в капельно 120 минут 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й–3-й дни
Цетуксимаб			в/в капельно минут 1-й–8-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexametasoni 8 mg в/в за 30–60 мин до цетуксимаба	Д1, Д8				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до цетуксимаба	Д1, Д8				
Sol. NaCl 0,9% — 150 ml Cetuximabi mg в/в кап мин	Д1, Д8				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в за 30–60 минут до оксалиплатина	Д1				
Sol. Glucosae 5% — 500 ml Sol. Oxaliplatini mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Оксалиплатин разводится только 5%-раствором декстрозы. При разведении и введении нельзя использовать алюминий-содержащие системы и емкости.
- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения оксалиплатина — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.
- Раствор не встряхивать!
- При введении цетуксимаба необходимо использовать отдельную инфузионную систему с встроенным инфузионным фильтром с размером пор 0,2–0,22 мкм
- Первая инфузия цетуксимаба в виде 120-минутной инфузии, последующие в виде 60-минутной инфузии. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин.
- Цетуксимаб совместим с:
 - полиэтиленовыми, этилвинилацетатными или поливинилхлоридными мешками для инфузионных растворов;
 - полиэтиленовыми, этилвинилацетатными, поливинилхлоридными, полиолефиновыми или полиуретановыми инфузионными системами;
 - полипреновыми шприцами для шприцевого насоса.
- Во время инфузии цетуксимаба и в течение не менее 1 ч после ее окончания необходим тщательный мониторинг состояния пациента. Должно быть подготовлено оборудование для проведения реанимационных мероприятий.
- Для вливания цетуксимаба необходимо использовать отдельную инфузионную систему. В конце инфузии систему следует промыть стерильным 0,9% раствором натрия хлорида.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист De Gramont + панитумумаб sh0426

Дата:

№ и/б:

Ф.И.О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, IMT — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Кальция фолинат 400 мг/м ² в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день; Фторурацил 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки) 46-часовая инфузия с 1-го по 2-й дни; Панитумумаб 6 мг/кг в 1-й день; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Панитумумаб			в/в капельно мин 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в капельно мин 1-й, 2-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% 100 ml Panitumumab mg в/в капельно мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до фторура- цила	Д1				
Sol. 5-Fluorouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluorouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.
- Полученный раствор панитумумаба перемешивают осторожным переворачиванием флакона. Не встряхивать! Не замораживать!
- Необходимое количество препарата панитумумаб растворяют в 100 мл Sol. NaCl 0,9%.
- Дозы панитумумаба выше 1000 мг следует растворить в 150 мл Sol. NaCl 0,9%.
- Панитумумаб должен вводиться с помощью инфузионного насоса через встроенный в инфузионную систему фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белков.
- Длительность инфузии — 60 мин; если первая инфузия переносится хорошо, последующие инфузии могут производиться в течение 30–60 мин.
- Длительность введения панитумумаба в дозах свыше 1000 мг должна составлять 90 мин.

Процедурный лист De Gramont + цетуксимаб sh0557

Дата:
 № и/б:
 Ф.И.О. пациента:
 Возраст:
 Леч. врач:
 Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Кальция фолинат 400 мг/м ² в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день; Фторурацил 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки) 46-часовая инфузия с 1-го по 3-й дни; Цетуксимаб 250 мг/м ² (нагрузочная доза 400 мг/м ²) в 1-й, 8-й дни; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й-3-й дни
Цетуксимаб			в/в капельно минут 1-й-8-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 8 mg в/в за 30–60 мин до цетуксимаба	Д1, Д8				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до цетуксимаба	Д1, Д8				
Sol. NaCl 0,9% — 150 ml Cetuximabi mg в/в кап мин	Д1, Д8				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1, Д8				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Sol. Ondansetroni 8 mg в/в За 30–60 мин до фторура- цила	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.
- Для вливания цетуксимаба необходимо использовать отдельную инфузионную систему. В конце инфузии систему следует промыть стерильным 0,9% раствором натрия хлорида.
- Цетуксимаб вводится в виде внутривенной инфузии со скоростью не более чем 10 мг/мин. Первая инфузия в виде 120-минутной инфузии, вторая в виде 60-минутной инфузии. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин.

- При введении цетуксимаба необходимо использовать отдельную инфузионную систему с встроенным инфузионным фильтром с размером пор 0,2–0,22 мкм.
- Во время инфузии цетуксимаба и в течение не менее 1 ч после ее окончания необходим тщательный мониторинг состояния пациента. Должно быть подготовлено оборудование для проведения реанимационных мероприятий

Процедурный лист
De Gramont sh 0191

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в капельно в течение 120 минут в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки) 46-часовая в/в инфузия с 1-го дня. Цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
5-фторурацил			в/в струйно 1-й день
5-фторурацил			в/в капельно 46 часов с 1-го дня
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до фторура- цила	Д1				
Sol. 5-Fluorouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluorouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.

Процедурный лист
De Gramont + бевацизумаб sh0195

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день; Фторурацил 2400 мг/м ² (по 1200 мг/м ² в сутки) 46-часовая инфузия в 1-й день; Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в кап в 1-й день; Бевацизумаб 5 мг/кг в 1-й день; цикл 14 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно 46-часовая инфузия 1-й–2-й дни
Кальция фолинат			в/в капельно 1-й день
Бевацизумаб			в/в капельно 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до фторура- цила	Д1				
Sol. 5-Fluorouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluorouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				
Sol. NaCl 0,9% 250 ml Sol. Bevacizumab mg в/в кап мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Бевацизумаб можно вводить только через 14-дней после имплантации порт=системы!
- Бевацизумаб несовместим с растворами декстрозы.
- Начальная доза вводится 90 минут. При хорошей переносимости вторая инфузия проводится 60 минут. Если инфузия в течение 60 минут переносится хорошо, то последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.
- Бевацизумаб вводится после ХТ; последующие дозы можно вводить до или после ХТ.
- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.

Процедурный лист
FOLFIRI sh0646

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Иринотекан 180 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день; Фторурацил 2000–2600 мг/м ² (по 1000–1300 мг/м ² в сутки) 46-часовая в/в инфузия с 1-го по 3-й дни; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 90 минут 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й–3-й дни
Изменение режима лечения (включая удлине- ние интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до ХТ	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в за 30–60 мин до ХТ	Д1				
Sol. Atropini 0,05 % — 1 ml подкожно					
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения иринотекана — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Процедурный лист
FOLFIRI + афлиберцепт sh 0647

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Афлиберцепт 4 мг/кг в/в капельно в 1-й день; Иринотекан 180 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день; Фторурацил 2000–2600 мг/м ²) (по 1000–1300 мг/м ² в сутки) 46-часовая в/в инфузия с 1-го по 3-й дни; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 90 минут 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й–3-й дни
Афлиберцепт			в/в капельно 60 минут 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлине- ние интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до ХТ	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в за 30–60 мин до ХТ	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml Sol. Afibercepti mg в/в капельно 60 минут	Д1				
Sol. Atropini 0,05% — 1 ml подкожно					
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При введении афлиберцепта можно использовать системы и емкости, изготовленные из ПВХ, содержащего ДЭГФ, или полиолефина (без ПВХ и ДЭГФ).
- Наборы для внутривенных инфузий афлиберцепта должны содержать полиэфирсульфоновые фильтры с диаметром пор 0,2 мкм. Нельзя использовать фильтры поливинилиденфторида (ПВДФ) или нейлона.
- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.

- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения оксалиплатина — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Процедурный лист
FOLFIRI + рамуцирумаб sh0619

Дата:
 № и/б:
 Ф.И.О. пациента:
 Возраст:
 Леч. врач:
 Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в капельно в 1-й день; Иринотекан 180 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день; Фторурацил 2000–2600 мг/м ²) (по 1000±1300 мг/м ² в сутки) 46-часовая в/в инфузия с 1-го по 3-й дни; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 90 минут 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й–3-й дни
Рамуцирумаб			в/в капельно 60 минут 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до ХТ	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в за 30–60 мин до ХТ	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в струйно за 30 мин до введения рамуцирумаба	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Sol. Ramucirumabi mg в/в капельно 60 минут	Д1				
Sol. Atropini 0,05% — 1 ml подкожно					
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- В качестве растворителя рамацирумаба следует использовать только 0,9% раствор натрия хлорида.
- Общий объем содержимого контейнера должен составлять 250 мл.
- Осторожно перевернуть контейнер для равномерного перемешивания. Раствор для инфузий не замораживать и не встряхивать. Не разбавлять другими растворами и не использовать одновременно с другими электролитами или лекарственными препаратами

- Необходимая продолжительность инфузии рамацирумаба около 60 минут, максимальная скорость инфузии не должна превышать 25 мг/мин, вводить препарат рекомендуется с использованием инфузионной помпы (насоса).
- Для проведения инфузии следует использовать отдельную систему для инфузий со встроенным фильтром с низкой степенью связывания белков с размером пор 0,22 мкм. В конце инфузии систему следует промыть 0,9% раствором натрия хлорида.
- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов, для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения оксалиплатина — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Процедурный лист
FOLFIRI + бевацизумаб sh0648

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Бевацизумаб 5 мг/кг в/в капельно в 1-й день; Иринотекан 180 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день; Фторурацил 2000–2600 мг/м ²) (по 1000–1300 мг/м ² в сутки) 46-часовая в/в инфузия с 1-го по 3-й дни; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 90 минут 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й–3-й дни
Бевацизумаб			в/в капельно 60 минут 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлине- ние интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol Ondansetroni 8 mg в/в за 30—60 минут до ХТ	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в за 30—60 мин до ХТ	Д1				
Sol. Atropini 0,05 % — 1 ml подкожно					
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % — 250/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				
S. NaCl 0,9 % — 250 ml Bevacizumabi mg в/в капельно мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Бевацизумаб можно вводить только через 14-днев после имплантации порт-системы!
- Бевацизумаб несовместим с декстрозой.
- Бевацизумаб вводится после ХТ; последующие дозы можно вводить до или после ХТ.
- Бевацизумаб вводится в первое введение в/в капельно в течение 90 минут; второе введение — 60 минут, при хорошей переносимости последующие введения — 30 минут.
- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения оксалиплатина — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Процедурный лист
FOLFIRI + панитумумаб sh0618

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно в 1-й день; Иринотекан 180 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день; Фторурацил 2000–2600 мг/м ²) (по 1000–1300 мг/м ² в сутки) 46-часовая в/в инфузия с 1-го по 3-й дни; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 90 минут 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й–3-й дни
Панитумумаб			в/в капельно 60 минут 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлине- ние интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до ХТ	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в за 30–60 мин до ХТ	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% 100 ml Panitumumab mg в/в капельно мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1				
Sol. Atropini 0,05% — 1 ml подкожно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Полученный раствор панитумумаба перемешивают осторожным переворачиванием флакона. Не встряхивать! Не замораживать!
- Необходимое количество препарата панитумумаб растворяют в 100 мл Sol. NaCl 0,9%.
- Дозы панитумумаба выше 1000 мг следует растворить в 150 мл Sol. NaCl 0,9%.

- Панитумумаб должен вводиться с помощью инфузионного насоса через встроенный в инфузионную систему фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белков.
- Длительность инфузии — 60 мин; если первая инфузия переносится хорошо, последующие инфузии могут производиться в течение 30–60 мин.
- Длительность введения панитумумаба в дозах свыше 1000 мг должна составлять 90 мин.
- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения оксалиплатина — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Процедурный лист
FOLFIRI + цетуксимаб sh0620

Дата:
 № и/б:
 Ф.И.О. пациента:
 Возраст:
 Леч. врач:
 Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Иринотекан 180 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день; Фторурацил 2000–2600 мг/м ²) (по 1000–1300 мг/м ² в сутки) 46-часовая в/в инфузия с 1-го по 3-й дни; Цетуксимаб 250 мг/м ² (нагрузочная доза 400 мг/м ²) в 1-й, 8-й дни; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 90 минут 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й–3-й дни
Цетуксимаб			в/в капельно мин 1-й, 8-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до ХТ	Д1 Д8				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в за 30–60 мин до ХТ	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до цетуксимаба	Д1 Д8				
Sol. NaCl 0,9% — 150 ml Cetuximabi mg в/в кап мин	Д1 Д8				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1 Д8				
Sol. Atropini 0,05% — 1 ml подкожно					
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Для вливания цетуксимаба необходимо использовать отдельную инфузионную систему. В конце инфузии систему следует промыть стерильным 0,9% раствором натрия хлорида.
- Цетуксимаб вводится в виде внутривенной инфузии со скоростью не более чем 10 мг/мин. Первая инфузия в виде 120-минутной инфузии, вторая в виде 60-минутной инфузии. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин.

- При введении цетуксимаба необходимо использовать отдельную инфузионную систему с встроенным инфузионным фильтром с размером пор 0,2–0,22 мкм.
- Во время инфузии цетуксимаба и в течение не менее 1 ч после ее окончания необходим тщательный мониторинг состояния пациента. Должно быть подготовлено оборудование для проведения реанимационных мероприятий
- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет— 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет— доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения оксалиплатина — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Процедурный лист
FOLFOXIRI sh0206

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Иринотекан 165 мг/м ² в 1-й день; Оксалиплатин 85 мг/м ² в 1-й день; Кальция фолинат 200 мг/м ² в/в в 1-й день + Фторурацил 3200 мг/м ² (по 1600 мг/м ² в сутки) 46-часовая инфузия с 1-го по 3-й дни; цикл 14 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 90 минут 1-й день
Оксалиплатин			в/в капельно 120 минут 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й-3-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до ХТ	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в За 30–60 мин до ХТ	Д1				
Sol. Atropini 0,05 % — 1 ml подкожно					
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				
Sol. Glucosae 5 % — 500 ml Sol. Oxaliplatini mg в/в капельно 120 минут					
Sol. NaCl 0,9 % — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.
- Оксалиплатин разводится только 5%-раствором декстрозы. При разведении и введении нельзя использовать алюминий-содержащие системы и емкости.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения иринотекана — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Процедурный лист
FOLFOXIRI + бевацизумаб sh0207

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Иринотекан 165 мг/м ² в 1-й день; Оксалиплатин 85 мг/м ² в 1-й день; Кальция фолинат 200 мг/м ² в/в в 1-й день + Фторурацил 3200 мг/м ² (по 1600 мг/м ² в сутки) 46-часовая инфузия с 1-го по 3-й дни; бевацизумаб 5 мг/кг в 1-й день; цикл 14 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 90 минут 1-й день
Оксалиплатин			в/в капельно 120 минут 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й-3-й дни
Бевацизумаб			в/в капельно 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до ХТ	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в За 30–60 мин до ХТ	Д1				
Sol. Atropini 0,05 % — 1 ml подкожно					
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				
Sol. Glucosae 5 % — 500 ml Sol. Oxaliplatini mg в/в капельно 120 минут					
Sol. NaCl 0,9 % — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				
Sol. NaCl 0,9 % 250 ml Sol. Bevacizumab mg в/в кап мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.

- Оксалиплатин разводится только 5%-раствором декстрозы. При разведении и введении нельзя использовать алюминий-содержащие системы и емкости.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет— 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет— доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения иринотекана— при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.
- Бевацизумаб можно вводить только через 14-дней после имплантации порт-системы!
- Бевацизумаб несовместим с растворами декстрозы.
- Начальная доза вводится 90 минут. При хорошей переносимости, вторая инфузия проводится 60 минут. Если инфузия в течение 60 минут переносится хорошо, то последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.
- Бевацизумаб вводится после ХТ; последующие дозы можно вводить до или после ХТ.

Процедурный лист FOLFOXIRI + панитумумаб sh0208

Дата:

№ и/б:

Ф.И.О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Иринотекан 165 мг/м ² в 1-й день; Оксалиплатин 85 мг/м ² в 1-й день; Кальция фолинат 200 мг/м ² в/в в 1-й день + Фторурацил 3200 мг/м ² (по 1600 мг/м ² в сутки) 46-часовая инфузия с 1-го по 3-й дни; панитумумаб 6 мг/кг в 1-й день; цикл 14 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 90 минут 1-й день
Оксалиплатин			в/в капельно 120 минут 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й-3-й дни
Панитумумаб			в/в капельно 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до ХТ	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в За 30–60 мин до ХТ	Д1				
Sol. Atropini 0,05 % — 1 ml подкожно					
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				
Sol. Glucosae 5 % — 500 ml Sol. Oxaliplatini mg в/в капельно 120 минут					
Sol. NaCl 0,9 % — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % 100 ml Panitumumab mg в/в капельно мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.
- Оксалиплатин разводится только 5%-раствором декстрозы. При разведении и введении нельзя использовать алюминий-содержащие системы и емкости.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения иринотека-на — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.
Не встряхивать! Не замораживать!
- Необходимое количество препарата панитумумаб растворяют в 100 мл Sol. NaCl 0,9%.
- Дозы панитумумаба выше 1000 мг следует растворить в 150 мл Sol. NaCl 0,9%.
- Панитумумаб должен вводиться с помощью инфузионного насоса через встроенный в инфузионную систему фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белков.
- Длительность инфузии — 60 мин; если первая инфузия переносится хорошо, последующие инфузии могут производиться в течение 30–60 мин.
- Длительность введения панитумумаба в дозах свыше 1000 мг должна составлять 90 мин.

Процедурный лист
FOLFOXIRI + цетуксимаб sh0209

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Иринотекан 165 мг/м ² в 1-й день; Оксалиплатин 85 мг/м ² в 1-й день; Кальция фолинат 200 мг/м ² в/в в 1-й день + Фторурацил 3200 мг/м ² (по 1600 мг/м ² в сутки) 46-часовая инфузия с 1-го по 3-й дни; цетуксимаб 250 мг/м ² (нагрузочная доза 400 мг/м ²) в 1-й, 8-й дни; цикл 14 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 90 минут 1-й день
Оксалиплатин			в/в капельно 120 минут 1-й день
Кальция фолинат			в/в капельно 120 минут 1-й день
Фторурацил			в/в струйно 1-й день
Фторурацил			в/в капельно минут 1-й-3-й дни
Цетуксимаб			в/в капельно мин 1-й, 8-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до ХТ	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в За 30–60 мин до ХТ	Д1				
Sol. Atropini 0,05 % — 1 ml подкожно					
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				
Sol. Glucosae 5 % — 500 ml Sol. Oxaliplatini mg в/в капельно 120 минут					
Sol. NaCl 0,9 % — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 500 ml Calcii folinatis mg в/в капельно 120 минут	Д1				
Sol. 5-Fluourouracili mg в/в струйно	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml/ 400 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml/ 400 ml Sol. 5-Fluourouracili mg в/в через инфузор 46 часов	Д1 Д2 Д3				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до цетуксимаба	Д1 Д8				
Sol. NaCl 0,9 % — 150 ml Cetuximabi mg в/в кап мин	Д1 Д8				
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1 Д8				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов или для 46-ч. введения использовать насос инфузионный эластомерный в темной переносной сумке.
- Оксалиплатин разводится только 5%-раствором декстрозы. При разведении и введении нельзя использовать алюминий-содержащие системы и емкости.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения иринотекина — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.
Не встряхивать! Не замораживать!
- Для вливания цетуксимаба необходимо использовать отдельную инфузионную систему. В конце инфузии систему следует промыть стерильным 0,9% раствором натрия хлорида.
- Цетуксимаб вводится в виде внутривенной инфузии со скоростью не более чем 10 мг/мин. Первая инфузия в виде 120-минутной инфузии, вторая в виде 60-минутной инфузии. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин.
- При введении цетуксимаба необходимо использовать отдельную инфузионную систему с встроенным инфузионным фильтром с размером пор 0,2–0,22 мкм.
- Во время инфузии цетуксимаба и в течение не менее 1 ч после ее окончания необходим тщательный мониторинг состояния пациента. Должно быть подготовлено оборудование для проведения реанимационных мероприятий

Процедурный лист
Иринотекан sh0698

Дата:

№ и/б:

Ф.И.О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²**Протокол химиотерапии**

Схема лечения	Иринотекан 150–200 мг/м ² в/в струйно в 1-й день. Цикл 14 день.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в струйно 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись про- цедурной м/сестры
Sol. Ondansetroni 8 mg за 30–60 минут до ирино- текана	Д1				
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в за 30–60 минут до иринокана	Д1				
Sol. Atropini 0,05 % — 1 ml подкожно	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения иринокана — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист

Иринотекан + бевацизумаб sh0085

Дата:

№ и/б:

Ф.И.О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Иринотекан 250–350 мг/м ² в 1-й день + Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в капельно в 1-й день; цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 90 минут 1-й день
Бевацизумаб			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexametasoni 8 mg в/в за 30—60 мин до ирино- текана	Д1				
Ondansetroni 8 mg в/в за 30—60 мин до ирино- текана	Д1				
Sol. Atropini 0,05 % — 1 ml подкожно	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % 250 ml Sol. Bevacizumabi mg в/в кап мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Бевацизумаб можно вводить только через 14-дней после имплантации порт=системы!
- Бевацизумаб несовместим с растворами декстрозы.
- Начальная доза вводится 90 минут. При хорошей переносимости, вторая инфузия проводится 60 минут. Если инфузия в течение 60 минут переносится хорошо, то последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.
- Бевацизумаб вводится после ХТ; последующие дозы можно вводить до или после ХТ.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения иринотекана — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист
Иринотекан + панитумумаб sh0087

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Иринотекан 150–180 мг/м ² в 1-й день + Панитумумаб 6 мг/кг в 1-й день; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 90 минут 1-й день
Панитумумаб			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexametasoni 8 mg в/в за 30—60 мин до ирино- текана	Д1				
Ondansetroni 8 mg в/в за 30—60 мин до ирино- текана	Д1				
Sol. Atropini 0,05 % — 1 ml подкожно	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9 % 100 ml Sol. Panitumumabi mg в/в кап мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Полученный раствор панитумумаба перемешивают осторожным переворачиванием флакона. Не встряхивать! Не замораживать!
- Необходимое количество препарата панитумумаб растворяют в 100 мл Sol. NaCl 0,9%.
- Дозы панитумумаба выше 1000 мг следует растворить в 150 мл Sol. NaCl 0,9%.
- Панитумумаб должен вводиться с помощью инфузионного насоса через встроенный в инфузионную систему фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белков.
- Длительность инфузии — 60 мин; если первая инфузия переносится хорошо, последующие инфузии могут производиться в течение 30–60 мин.
- Длительность введения панитумумаба в дозах свыше 1000 мг должна составлять 90 мин.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения иринотекана — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Процедурный лист
Иринотекан+ цетуксимаб sh0088

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Иринотекан 150–180 мг/м ² в 1-й день + Цетуксимаб 250 мг/м ² (нагрузочная доза 400 мг/м ²) в 1-й день; цикл 14 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 90 минут 1-й день
Цетуксимаб			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexametasoni 8 mg в/в за 30–60 мин до цетуксимаба	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до цетуксимаба	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 150 ml Cetuximabi mg в/в кап мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в кап 15 мин	Д1				
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до иринотекана	Д1				
Sol. Atropini 0,05% — 1 ml подкожно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Раствор не встряхивать!
- При введении цетуксимаба необходимо использовать отдельную инфузионную систему с встроенным инфузионным фильтром с размером пор 0,2–0,22 мкм
- Первая инфузия цетуксимаба в виде 120-минутной инфузии, последующие в виде 60-минутной инфузии. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин.
- Цетуксимаб совместим с:
 - полиэтиленовыми, этилвинилацетатными или поливинилхлоридными мешками для инфузионных растворов;
 - полиэтиленовыми, этилвинилацетатными, поливинилхлоридными, полилефиновыми или полиуретановыми инфузионными системами;
 - полипропиленовыми шприцами для шприцевого насоса.
- Во время инфузии цетуксимаба и в течение не менее 1 ч после ее окончания необходим тщательный мониторинг состояния пациента. Должно быть подготовлено оборудование для проведения реанимационных мероприятий.
- Для вливания цетуксимаба необходимо использовать отдельную инфузионную систему. В конце инфузии систему следует промыть стерильным 0,9% раствором натрия хлорида.
- Иринотекан вводится не ранее, чем через час после окончания инфузии цетуксимаба.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения иринотекана — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист
Панитумумаб sh0159

Дата:
 № и/б:
 Ф.И.О. пациента:
 Возраст:
 Леч. врач:
 Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Панитумумаб 6 мг/кг в 1-й день; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Панитумумаб			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись про- цедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 100 ml Panitumumab mg в/в кап мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1				

Лечащий врач
 Заведующий отделением
 Клинический фармаколог

- Полученный раствор панитумумаба перемешивают осторожным переворачиванием флакона. Не встряхивать! Не замораживать!
- Необходимое количество препарата панитумумаб растворяют в 100 мл Sol. NaCl 0,9%.
- Дозы панитумумаба выше 1000 мг следует растворить в 150 мл Sol. NaCl 0,9%.
- Панитумумаб должен вводиться с помощью инфузионного насоса через встроенный в инфузионную систему фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белков.
- Длительность инфузии — 60 мин; если первая инфузия переносится хорошо, последующие инфузии могут производиться в течение 30–60 мин.
- Длительность введения панитумумаба в дозах свыше 1000 мг должна составлять 90 мин.

Процедурный лист
Цетуксимаб sh0218

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Цетуксимаб 250 мг/м ² (нагрузочная доза 400 мг/м ²) в/в капельно в 1-й день; цикл 7 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Цетуксимаб			в/в капельно 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexametasoni 8 mg в/в за 30–60 мин до цетуксимаба	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до цетуксимаба	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 150 ml Cetuximabi mg в/в кап мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Раствор не встряхивать!
- Цетуксимаб вводится с скоростью не более 10 мг/мин.
- При введении цетуксимаба необходимо использовать отдельную инфузионную систему с встроенным инфузионным фильтром с размером пор 0,2–0,22 мкм

- Первая инфузия цетуксимаба в виде 120-минутной инфузии, последующие в виде 60-минутной инфузии.
- Цетуксимаб совместим с:
 - полиэтиленовыми, этилвинилацетатными или поливинилхлоридными мешками для инфузионных растворов;
 - полиэтиленовыми, этилвинилацетатными, поливинилхлоридными, полиолефиновыми или полиуретановыми инфузионными системами;
 - полипропиленовыми шприцами для шприцевого насоса.
- Препараты платины, иринотекан вводятся не ранее, чем через час после окончания инфузии цетуксимаба.

Процедурный лист
Пембролизумаб sh0504

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол иммунотерапии

Схема лечения	Пембролизумаб 200 мг в 1-й день; цикл 21 день.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Пембролизумаб			в/в капельно 30 мин 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
S. NaCl 0,9% — ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — ml Pembrolizumabi 200 mg в/в капельно 30 мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Необходимо набрать требуемый объем (до 4мл, 100мг) препарата и перенести в инфузионный мешок, содержащий Sol. NaCl 0,9% или Sol. Glucosae 5% для приготовления разведенного раствора с конечной концентрацией от 1 до 10 мг/мл. Перемешать, осторожно переворачивая инфузионный мешок.
- Приготовленный инфузионный раствор не замораживать, не встряхивать. Разведенный препарат должен быть использован немедленно.
- Инфузионный раствор вводят в/в в течение 30 мин через систему для в/в введения с использованием стерильного, апирогенного, с низким связыванием белка фильтра с диаметром пор от 0,2 до 5 мкм, встроенного или присоединяемого в инфузионную систему.

- Не следует вводить другие лекарственные препараты через ту же инфузионную систему, через которую вводят пембролизумаб.
- Следует избегать применения системных кортикостероидов или иммуносупрессантов до начала терапии препаратом Пембролизумаб, учитывая их возможное влияние на фармакодинамическую активность и эффективность препарата Пембролизумаб. Тем не менее системные кортикостероиды или другие иммуносупрессанты можно использовать после начала лечения пембролизумабом для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций.
- При лечении препаратом Пембролизумаб в комбинации с химиотерапией можно использовать кортикостероиды в качестве премедикации для профилактики рвоты и/или облегчения нежелательных реакций, связанных с химиотерапией.

Процедурный лист
Ниволумаб sh0661

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол иммунотерапии

Схема лечения	Ниволумаб 240 мг/кг в 1-й день; цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Ниволумаб			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
S. NaCl 0,9% — ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — ml Nivolumab mg в/в капельно мин	Д1				
S. NaCl 0,9% — 150 ml в/в капельно 15 мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Перед введением ниволумаба флакон следует выдержать при комнатной температуре 5 минут. Не встряхивать!
- Препарат вводится через стерильную инфузионную систему с низкой способностью связывания белков с фильтром с размером пор 0,2–1,2 мкм.
- В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия следует избегать применения системных ГКС и других иммунодепрессантов перед назначением терапии ниволумабом. После начала терапии ниволумабом ГКС и другие иммунодепрессанты могут применяться для коррекции иммуноопосредованных побочных реакций, вызванных воздействием ниволу-

маба на иммунную систему. Применение системных ГКС после начала лечения ниволумабом не снижает его эффективность.

- Ниволумаб совместим со следующими типами оборудования для инфузий:
 - стеклянные флаконы, поливинилхлоридные (PVC) и полиолефиновые мешки для инфузий;
 - поливинилхлоридные (PVC) системы для в/в введения;
 - полиэфирсульфоновые (размер пор: 0,2–1,2 мкм) и нейлоновые (размер пор: 0,2 мкм) проточные фильтры для инфузионных систем.
- Рекомендуется: в начале лечения вводить препарат в виде 60-минутной инфузии и затем, в случае нормальной переносимости при введении препарата, перейти на время инфузии в течение 30 минут
- Конечный объем разбавленного препарата не должен превышать 160 мл. Концентрация разбавленного раствора д.б. от 1 до 10 мг/мл

Процедурный лист
Ниволумаб + Ипилимумаб sh0709

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол иммунотерапии

Схема лечения	Ниволумаб 3 мг/кг в/в кап в 1-й день; Ипилимумаб 1 мг/кг в/в кап в 1-й день; цикл 21 день		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Ниволумаб			в/в капельно мин. 1-й день
Ипилимумаб			в/в капельно 90 мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлине- ние интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 минут до ипили- муаба	Д1				
S. NaCl 0,9% — 100 ml Ipilimumabi mg в/в капельно 90 мин	Д1				
S. NaCl 0,9% — ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — ml Nivolumab mg в/в капельно мин	Д1				
S. NaCl 0,9% — 150 ml в/в капельно 15 мин	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий. Не встряхивать!
- Перед введением препарата следует выдержать его при комнатной температуре 5 мин.
- Ниволумаб вводится в течение 60 минут через стерильную инфузионную систему с низкой способностью связывания белков фильтром с размером пор 0,2–1,2 мкм.
- Ипилимуаб вводится в течение 90 минут через стерильную инфузионную систему с апи-рогенным проточным фильтром (размер пор 0,2–1,2 мкм), с низкой способностью связывания белков.

Процедурный лист
Регорафениб sh0955

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Расчет дозы: Регорафениб 80 мг внутрь в 1–7-й дни, 120 мг внутрь в 8–14-й дни, 160 мг внутрь в 15–21-й дни; цикл 28 дней

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись про- цедурной м/сестры
Tab. Regorafenibi mg внутри однократно					

- Рекомендуемая суточная доза препарата составляет 160 мг (4 таблетки по 40 мг). Препарат назначается один раз в сутки в течение 3 недель.
- Принимать таблетки каждый день (один раз в сутки) в одно и то же время после приема пищи, содержащей низкое (< 30 %) количество жира.
- Таблетки принимать целиком, не разжевывая, не растворяя и не открывая их.
- При пропуске приема очередной дозы препарата пропущенную дозу следует принять только в случае, если до следующего запланированного приема осталось более 12 часов.
- Если очередной прием препарата пропущен, пациент должен принять таблетку в тот же день, как только об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу препарата в течение одного дня с целью компенсировать пропущенный прием.
- Не рекомендуется применять препарат Стиварга® совместно с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кларитромицин, грейпфрутовый сок, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, телитромицин и вориконазол).

Процедурный лист
XELOX sh0921

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Оксалиплатин 100–130 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Капецитабин 2000 мг/м ² с 1-го по 14-й дни внутрь; цикл 28 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Оксалиплатин			в/в капельно 120 мин 1-й день
Капецитабин			внутрь 1-й–14-й дни
Изменение режима лечения (включая удлине- ние интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexamethasoni 8 mg в/в ИЛИ Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до оксалиплатина	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml Oxaliplatinum mg в/в капельно 120 мин	Д1				
Capecitabine mg по мг утром и вечером внутрь	Д1 – Д14				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Капецитабин принимать с интервалом 12 часов.
- Внутрь, запивая водой, не позже, чем через 30 мин. после еды.
- Оксалиплатин разводится только 5%-раствором декстрозы. При разведении и введении нельзя использовать алюминий-содержащие системы и емкости.
- При хранении и введении 5-фторурацила следует использовать флаконы и системы из затемненных материалов.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения оксалиплатина — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Процедурный лист
XELIRI sh0942

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Иринотекан 180–200 мг/м ² в/в капельно в 1-й день; Капецитабин 1600–2000 мг/м ² с 1-го по 14-й дни внутрь; цикл 28 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 180–200 мин 1-й день
Капецитабин			внутрь 1-й–14-й дни
Изменение режима лечения (включая удлине- ние интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Ondansetroni 8 mg за 30–60 минут до ирино- текана					
Sol. Dexamethasoni 8 mg в/в за 30–60 минут до иринокана					
Sol. Atropini 0,05 % — 1 ml подкожно					
Sol. NaCl 0,9 % — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5 % — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				
Capecitabine mg по мг утром и вечером внутрь	Д1 – Д14				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Капецитабин принимать с интервалом 12 часов
- Внутрь, запивая водой, не позже, чем через 30 мин. после еды
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения иринотека-
на — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для
пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.

Процедурный лист
Иринотекан + Вемурафениб + Цетуксимаб sh0942

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Иринотекан 180 мг/м ² в 1-й день + Цетуксимаб 250 мг/м ² (нагрузочная доза 400 мг/м ²) в 1-й день; цикл 14 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Иринотекан			в/в капельно 90 мин. 1-й день
Вемурафениб			внутри 1-й–28-й дни
Цетуксимаб			в/в капельно мин. 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Dexametasoni 8 mg в/в за 30–60 мин до цетуксимаба	Д1				
Diphenhydramine 50 mg в/в за 30 мин до цетуксимаба	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 150 ml Cetuximabi mg в/в кап мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в кап 15 мин	Д1				
Ondansetroni 8 mg в/в за 30–60 мин до ирино- текана	Д1				
Sol. Atropini 0,05% — 1 ml подкожно	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 250 ml Sol. Irinotekani mg в/в капельно 90 минут	Д1				
Tab. Vemurafenibi по 960 mg 2 раза в сутки внутрь	Д1 – Д28				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Раствор не встряхивать!
- При введении цетуксимаба необходимо использовать отдельную инфузионную систему с встроенным инфузионным фильтром с размером пор 0,2–0,22 мкм.
- Первая инфузия цетуксимаба в виде 120-минутной инфузии, последующие в виде 60-минутной инфузии. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин.
- Цетуксимаб совместим с:
 - полиэтиленовыми, этилвинилацетатными или поливинилхлоридными мешками для инфузионных растворов;
 - полиэтиленовыми, этилвинилацетатными, поливинилхлоридными, полилефиновыми или полиуретановыми инфузионными системами;
 - полипропиленовыми шприцами для шприцевого насоса.

- Во время инфузии цетуксимаба и в течение не менее 1 ч после ее окончания необходим тщательный мониторинг состояния пациента. Должно быть подготовлено оборудование для проведения реанимационных мероприятий.
- Для вливания цетуксимаба необходимо использовать отдельную инфузионную систему. В конце инфузии систему следует промыть стерильным 0,9% раствором натрия хлорида.
- Иринотекан вводится не ранее, чем через час после окончания инфузии цетуксимаба.
- Назначение дексаметазона 8 мг внутрь или в/м на 2–3-й дни после введения иринотека-на — при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.
- Ондансетрон для пациентов моложе 60 лет — 8 мг в/в и 16 мг р.о. (по 8 мг 2 раза в сутки); для пациентов старше 60 лет — доза ондансетрона 8 мг в/в и 8 мг р.о.
- Можно принимать как во время еды, так и отдельно от приема пищи, однако следует избегать продолжительного приема обеих доз натошак.
- Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой. Разжевывать или измельчать таблетку нельзя.
- Следует избегать одновременного применения препарата с мощными индукторами Р-глико-протеина, глюкуронирования, изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, рифабути-ном, карбамазепином, фенитоином, зверобоем продырявленным).
- При назначении этого лекарственного препарата не рекомендуется употреблять в пищу грейпфрут или померанец, а также сок грейпфрута или померанца и напитки с содержанием этих соков.

Процедурный лист
Панитумумаб + Дабрафениб + Трaметиниб sh0924

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Панитумумаб 6 мг/кг в 1-й день; Дабрафениб 300 мг внутрь ежедневно; Трaметиниб 2 мг внутрь ежедневно; цикл 14 дней.		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Панитумумаб			в/в капельно мин. 1-й день
Дабрафениб			внутрь 1-й–14-й дни
Трaметиниб			внутрь 1-й–14-й дни
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — ml Panitumumab mg в/в кап мин	Д1				
Sol. NaCl 0,9% — 250 ml в/в капельно 15 минут	Д1				
Tab. Dabrafenibi по 150 mg 2 раза в сутки внутрь с интервалом 12 часов	Д1 – Д14				
Tab. Trametinibi 2 mg Внутрь однократно	Д1 – Д14				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

- Полученный раствор панитумумаба перемешивают осторожным переворачиванием флакона. Не встряхивать! Не замораживать!
- Необходимое количество препарата панитумумаб растворяют в 100 мл Sol. NaCl 0,9%.
- Дозы панитумумаба выше 1000 мг следует растворить в 150 мл Sol. NaCl 0,9%.
- Панитумумаб должен вводиться с помощью инфузионного насоса через встроенный в инфузионную систему фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белков.
- Длительность инфузии — 60 мин; если первая инфузия переносится хорошо, последующие инфузии могут производиться в течение 30–60 мин.
- Длительность введения панитумумаба в дозах свыше 1000 мг должна составлять 90 мин.
- Можно принимать как во время еды, так и отдельно от приема пищи, однако следует избегать продолжительного приема обеих доз натощак.
- Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Разжевывать или измельчать таблетки нельзя.
- Прием не позднее, чем за 1 ч до приема пищи или не раньше, чем через 2 ч после приема пищи, соблюдая 12-часовой интервал между дозами; принимать следует каждый день в одно и то же время
- Если прием дабрафениба был пропущен и до приема следующей дозы остается менее 6 ч, пропущенную дозу принимать не следует.
- Следует избегать одновременного применения препаратов с мощными индукторами Р-гликопротеина, глюкуронирования, изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, рифабутинном, карбамазепином, фенитоином, зверобоем продырявленным).
- При назначении этих лекарственных препаратов не рекомендуется употреблять в пищу грейпфрут или померанец, а также сок грейпфрута или померанца и напитки с содержанием этих соков.

Процедурный лист
Золедроновая кислота
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф.И.О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Золедроновая кислота 4 мг в/в, каждые 4 недели		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Золедроновая кислота			Внутривенно капель- но 15 минут
Изменение режима лечения (включая удлине- ние интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% — 100 ml Acidi Zoledronici 0,04 g в/в капельно 15 минут	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Перед инфузией следует исключить наличие дегидратации у пациента. Для обеспечения адекватной гидратации рекомендуется введение физиологического раствора до, во время или после инфузии золедроновой кислоты. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.
- Концентрат Золедроновой кислоты нельзя смешивать с растворами для инфузий, которые содержат кальций или другие двухвалентные катионы, такие как лактатный раствор Рингера, и необходимо вводить в виде однократной инфузии с использованием отдельной инфузионной системы.

Процедурный лист
Клодроновая кислота, раствор
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф.И.О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Клодроновая кислота 3–5 мг/кг в/в капельно в 1-й день; цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Клодроновая кислота			Внутривенно капельно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Acidi Clodronici 300 mg в/в капельно 120 минут ИЛИ Sol. NaCl 0,9% — 500 ml ИЛИ Sol. Glucosae 5% — 500 ml Acidi Clodronici 1500 mg в/в капельно 240 минут (4 часа)	Д1 Д2 Д3 Д4 Д5 Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Для приготовления раствора для инфузии необходимую дозу растворяют в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы.

- Для получения дозировки 300 мг: содержимое одной ампулы объемом 5 мл разбавляется до 500 мл физиологическим раствором (хлорид натрия 9 мг/мл) или 5% раствором глюкозы (50 мг/мл).
- Для получения дозировки 1500 мг: содержимое пяти ампул объемом 5 мл (итого 25 мл) разбавляется до 500 мл физиологическим раствором (хлорид натрия 9 мг/мл) или 5% раствором глюкозы (50 мг/мл).
- По 300 мг внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов ежедневно (не более 7 дней подряд) до достижения нормальной концентрации кальция в сыворотке крови (обычно происходит в течение 5 дней).
- Или по 1500 мг однократно внутривенно капельно в течение 4-х часов.

Процедурный лист
Клодроновая кислота, капсулы
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:

№ и/б:

Ф.И.О. пациента:

Возраст:

Леч. врач:

Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Клодроновая кислота 1600 мг; цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Клодроновая кислота			Внутривенно капельно
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Caps. Acidi Clodronici 1600 mg внутрь, один раз в сутки	Д1				

Лечащий врач

Заведующий отделением

Клинический фармаколог

- Капсулы следует глотать, не разжевывая.
- Суточную дозу 1600 мг рекомендуется принимать однократно утром натощак, запивая стаканом воды. После приема препарата больной должен в течение часа воздержаться от приема пищи, питья (за исключением обыкновенной воды) и приема других лекарственных средств.
- При назначении суточной дозы более 1600 мг её следует принимать в два приема.
- Первую часть дозы нужно принять, как рекомендовано выше. Оставшуюся часть дозы следует принять в промежутке между приемами пищи, через два часа после или за 1 час до еды, питья (кроме обыкновенной воды) и приема других лекарственных средств.
- Клодроновую кислоту нельзя принимать с молоком, пищей, а также с препаратами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, поскольку все они нарушают всасывание клодроновой кислоты.

Процедурный лист
Деносумаб
(есть в рекомендациях АОР 2020 г., нет в КСГ)

Дата:
№ и/б:
Ф.И.О. пациента:
Возраст:
Леч. врач:
Рост — см, вес — кг, ИМТ — кг/м², BSA — м²

Протокол химиотерапии

Схема лечения	Деносумаб 120 мг п/к в 1-й день; цикл 28 дней		
Препарат	Расчетная доза, мг/кв.м.	Фактическая доза, мг	Режим введения
Деносумаб			п/к 1-й день
Изменение режима лечения (включая удлинение интервала между введениями)			
Изменение дозы препарата			

Лист врачебных назначений

Назначения	Дата	Время	Подпись врача	Подпись старшей м/сестры	Подпись процедурной м/сестры
Sol. Denosumabi 120 mg подкожно 1 раз в 28 дней	Д1				

Лечащий врач
Заведующий отделением
Клинический фармаколог

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СПИСОК ПРЕПАРАТОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ФЛЕБИТЫ (РН, ОСМОЛЯРНОСТЬ)

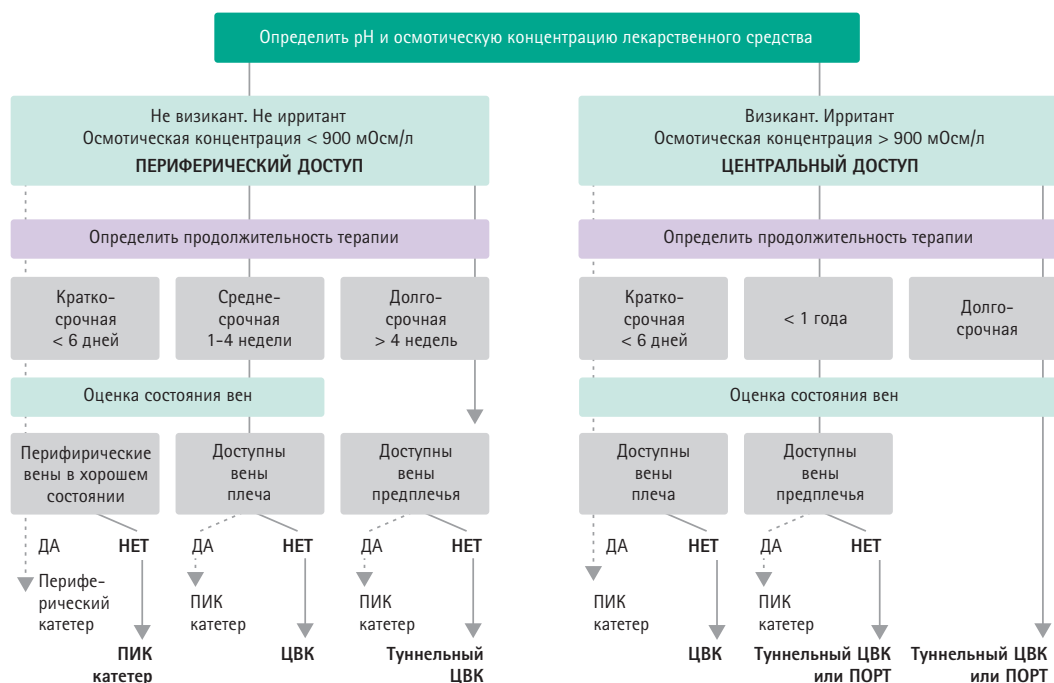
Лекарственный препарат, МНН	Растворитель	рН	мОсмоль/л
Ацикловир	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	10,5–11,6	316
Амикацин	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	3,5–5,5	349
Аминофиллин	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	8,6–9	327
Амиодарон	5% раствор декстрозы 2 мг/мл	4,1	
Амфотерицин В	5% раствор декстрозы 0,1 мг/мл	5,7	256
Амфотерицин В Abelcet	5% раствор декстрозы 1–2 мг/мл	5,5–6	~280
Амфотерицин В AmBisome	5% раствор декстрозы 1–2 мг/мл	5–6	~280
Амфотерицин В Amphotec	5% раствор декстрозы 0,2–0,8 мг/мл	5–6	~280
Ампициллин-Сульбактам	0,9% раствор NaCl 100 мл	9 (8–10)	~400
Ампициллин 1 & 2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	9 (8–10)	328–372
Амрилон	0,9% раствор NaCl 2,5 мг/мл	3,2–4	~300
Азитромицин 500 мг	0,9% раствор NaCl 2 мг/мл	6,4–6,8	~280
Азтреонам 1 г	стерильная вода 10 мл	6 (4,5–7,5)	
Азтреонам 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6 (4,5–7,5)	315–352
Азтреонам 1–2 г Frozen	декстроза 50 мл	5,0–5,6	270–330
Блеомицин	0,9% раствор NaCl 3 ед/мл	4,5–6	~300
Карбоплатин	5% раствор декстрозы 0,2–2 мг/мл	5–7	~250
Кармустин	5% раствор декстрозы 250–500 мл	5,6–6	
Каспофунгин	0,9% раствор NaCl 0,28–0,35 мг/мл	6,6	
Цефамандол 1 г	стерильная вода 10 мл	6–8,5	466
Цефамандол 1 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	7 (6–8,5)	314
Цефазолин 1–2 г	стерильная вода 10 мл	4,5–7	293
Цефазолин 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	4,5–7	317–351
Цефазолин 1 г замороженный	декстроза 50 мл	5,4–6,4	270–330
Цефазолин 500 мг замороженный	декстроза 50 мл	5,4–6,4	270–330
Цефепим 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	4–6	307
Цефметазол 2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	4,2–6,2	317
Цефоперазон 1 г	стерильная вода 10 мл	5 (4,5–6,5)	290
Цефоперазон 1 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	5 (4,5–6,5)	307
Цефоперазон 1г замороженный	декстроза 50 мл	5,3–5,8	276–324
Цефоперазон 2 г замороженный	декстроза 50 мл	5,3–5,8	276–324
Цефотаксим 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	5–7,5	344–351
Цефотаксим 1 г	стерильная вода 10 мл	5–7,5	357
Цефотаксим 1–2 г замороженный	декстроза 50 мл	6,2–6,8	270–330
Цефотетан 1 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	4,5–6,5	~380
Цефотетан 2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	4,5–6,5	~420
Цефотетан 1–2 г замороженный	декстроза 50 мл	5,0–6,4	270–330
Цефотетан 1 г	стерильная вода 10 мл	4,5–6,5	400
Цефокситин 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	4,2–8	319–355
Цефокситин 1 г	стерильная вода 10 мл	4,2–8	390
Цефокситин 1–2 г замороженный	декстроза 50 мл	5,9–6,6	270–330
Цефтазидим 1 г	стерильная вода 10 мл	5,5–8	240
Цефтазидим 1 г замороженный	декстроза 50 мл	5,4–6,0	270–330
Цефтазидим 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	5,5–8	330
Цефтазидим 2 г	стерильная вода 20 мл	5,5–8	240
Цефтазидим 2 г замороженный	декстроза 50 мл	5,4–6,0	270–330
Цефтизоксим 1 г	стерильная вода 10 мл	5,5–8	350
Цефтизоксим 1 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6–8	320
Цефтизоксим 1–2 г замороженный	декстроза 50 мл	6,7–8,0	270–330

Лекарственный препарат, МНН	Растворитель	pH	мОсмоль/л
Цефтриаксон 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6,6–6,7	350
Цефтриаксон 1 г	стерильная вода 10 мл	6,6–6,7	423
Цефтриаксон 1–2 г замороженный	декстроза 50 мл	6,2–6,9	270–330
Цефуросим 0,75–1,5 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6–8,5	~300
Цефуросим 1,5 г замороженный	декстроза 50 мл	5,2–5,8	270–330
Цефуросим 1 г	стерильная вода 10 мл	6–8,5	357
Цефуросим 750 мг замороженный	декстроза 50мл	5,2–5,8	270–330
Хлорамфеникол 1 г	стерильная вода 10 мл	6,4–7	344
Хлорамфеникол 1 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6,4–7	330
Цидофовир	0,9% раствор NaCl 100 мл	7,4	~300
Циметидин	0,9% раствор NaCl 50 мл	3,8–6	314
Ципрофлоксацин 200 мг	5% раствор декстрозы 100 мл	3,3–4,6	285
Ципрофлоксацин 400 мг	5% раствор декстрозы 200 мл	3,3–4,6	285
Цисплатин	0,9% раствор NaCl 0,05–2 мг/мл	3,5–6	~300
Кладрибин	0,9% раствор NaCl 500 мл	5,7–8	~300
Клиндамицин 600 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	6,3 (5,5–7)	294
Клиндамицин 900 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	6,3 (5,5–7)	294
Циклофосфамид	0,9% раствор NaCl 250 мл	6,9 (3–7,5)	~300
Цитарабин	0,9% раствор NaCl 100 мг/мл	5 (4–6)	~300
Дакарбазин	стерильная вода 10 мг/мл	3–4	109
Дакарбазин	0,9% раствор NaCl 250 мл	3–4	~300
Даклизумаб 5 мг/мл	0,9% раствор NaCl 50 мл	6,9	~300
Дактиномицин	стерильная вода 0,5 мг/мл	5,5–7	189
Дактиномицин	0,9% раствор NaCl или 5% раствор декстрозы 50 мл	5,5–7	~300
Даунорубин гидрохлорид	0,9% раствор NaCl 15 мл	4,5–6,5	~300
Даунорубин гидрохлорид	0,9% раствор NaCl 100 мл	4,5–6,5	~300
Дефероксамин	стерильная вода 250 мг/мл	4–6	
Дефероксамин	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	3,5–5,5	
Декстроза 10%	не требуется	4,0 (3–6,5)	505
Декстроза 5%	не требуется	4,0 (3–6,5)	252
Декстроза 5% натрия хлорид 0,45%	не требуется	4,0 (3–6,5)	406
Декстроза 5% натрия хлорид 0,45%+KCl 20 экв	не требуется	4,0 (3–6,5)	447
Декстроза 5% натрия хлорид 0,45%+KCl 40 экв	не требуется	4,0 (3–6,5)	487
Декстроза 5% натрия хлорид 0,9%	не требуется	4,0 (3–6,5)	560
Добутамин гидрохлорид	0,9% раствор NaCl 4 мг/мл	3,5 (2,5–5,5)	280
Доцетаксел	0,9% раствор NaCl 0,3–0,9 мг/мл		
Доласетрон	стерильная вода 20 мг/мл	3,2–3,8	285
Допамин гидрохлорид	5% раствор декстрозы	3,3(2,5–4,5)	277
Доксорубин	стерильная вода 2 мг/мл	2,5–4,5	280
Доксорубин	0,9% раствор NaCl 2 мг/мл	3,8–6,5	
Доксорубин гидрохлорид липосомальный	5% раствор декстрозы 250 мл	6,5	
Доксициклин 100 мг – 200 мг	0,9% раствор NaCl 1 мг/мл	1,8–3,3	310
Эналаприлат	5% раствор декстрозы 50 мл	6,5–7,5	
Эпирубицин – Ellence	стерильная вода 2 мг/мл	3,0	
Эпирубицин – Фарморубицин	стерильная вода 2 мг/мл	4–5,5	
Эритромицин 500 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	7(6,5–7,7)	291
Эритромицин 1 г	0,9% раствор NaCl 250 мл	7(6,5–7,7)	290
Этопозид	0,9% раствор NaCl 0,2–0,4 мг/мл	3–4	
Этопозид фосфат	0,9% раствор NaCl 10 мг/мл	3–4	~290
Фамотидин	0,9% раствор NaCl 50 мл	5–5,6	290
Флоксуридин	0,9% раствор NaCl 10 мг/мл	4–5,5	355

Лекарственный препарат, МНН	Растворитель	pH	мОсмоль/л
Флуконазол 100 мг	0,9% раствор NaCl 50 мл	4–8	315
Флуконазол 200 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	4–8	315
Флударабин	0,9% раствор NaCl 100 мл	7,2–8,2	352
Фторурацил	стерильная вода 50 мг/мл	9,2	650
Фоскарнет	стерильная вода 24 мг/мл	7,4	271
Фосфениитоин	0,9% раствор NaCl 1,5–25 РЕ/мл	8,6–9	
Ганцикловир < 500 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	11,0	320
Гатифлоксацин	5% раствор декстрозы 10 мг/мл	3,5–5,5	
Гемцитабин	0,9% раствор NaCl 40 мг/мл	2,7–3,3	
Гемцитабин 100–250 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	3–5,5	280–290
Гранисетрон	стерильная вода 1 мг/мл	4,7–7,3	290
Гемин для инъекций	стерильная вода 7 мг/мл	8–9,5	~300
Гепарин натрия	0,9% раствор NaCl 1000 ед/мл	5–8	283–384
Гепарин натрия (Премикс D5)	25,000 ед. /250 мл	5,5 (5–6)	298
Гепарин натрия (Премикс 0,9% раствор NaCl)	25,000 ед. /250 мл	7 (6–8)	322
Гидрокортизон	стерильная вода 50 мг/мл	7–8	360
Гидроморфон	стерильная вода 10 мг/мл	4–5,5	~333
Идарубицин	1 мг/мл	3,5	
Ифосфамид	0,9% раствор NaCl 0,6–20 мг/мл	6	
Имиглюцераза	0,9% раствор NaCl 20 ед/мл	6,1	
Имипенем / Циластатин	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	6,5–7,5	310
Инфликсимаб	0,9% раствор NaCl 0,4–4 мг/мл	7,2	~300
Иммуноглобулины внутривенные	от 3% до 12%	4–7,2	~300
Иринотекан	5% раствор декстрозы 0,12–1,1 мг/мл	3–3,8	
Железа декстран внутривенный	0,9% раствор NaCl 50 мг/мл	5,2–6,5	2000
Железа декстран внутривенный	0,9% раствор NaCl 0,1 мг/мл	5,2–6,5	
Итраконазол	0,9% раствор NaCl 3,3 мг/мл	4,8	
Лейковорин	стерильная вода 10 мг/мл	8,1	274
Левовфлоксацин 250 мг	5% раствор декстрозы 50 мл	3,8–5,8	~250
Левовфлоксацин 500 мг	5% раствор декстрозы 100 мл	3,8–5,8	~250
Линезолид	декстроза 2 мг/мл	4,8	290
Меперидин	стерильная вода 50 мг/мл	3,5–6	302
Меропенем	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	7,3–8,3	~300
Метициллин 1 г	стерильная вода 10 мл	7,6 (6–8,5)	510
Метициллин 2–3 г	100 мл 0,9% раствор NaCl	7,6 (6–8,5)	371–415
Метотрексат	стерильная вода 25 мг/мл	8,5	~300
Метилпреднизолон 500 мг	5% раствор декстрозы 100 мл	7–8	301
Метилпреднизолон 1 г	5% раствор декстрозы 250 мл	7–8	319
Метоклопрамид	стерильная вода 5 мг/мл	4,5–6,5	280
Метоклопрамид	0,9% раствор NaCl 1,25 мг/мл	4,4	285
Метронидазол	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	5–7	310
Милрион	5% раствор декстрозы 200 мкг/мл	3,2–4	
Миноциклин	0,9% раствор NaCl 0,1–0,2 мг/мл	2–2,8	~300
Митомицин	стерильная вода 0,5 мг/мл	6–8	9
Митоксантрон	0,9% раствор NaCl 0,2 мг/мл	3–4,5	~300
Морфина сульфат	0,9% раствор NaCl 10 мг/мл	4 (2,5–6,0)	295
Нафциллин 1–3 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6–8,5	361–398
Нафциллин 1–2 г замороженный	декстроза 50 мл	6,7–7,2	276–324
Никардипин	0,9% раствор NaCl 0,1 мг/мл	3,5	~300
Октреотид	стерильная вода 0,5 мг/мл	3,9–4,5	279
Офлоксацин	5% раствор декстрозы 4 мг/мл	3,8–5,8	252
Ондансетрон	5% раствор декстрозы 32 мг/50мл	3,3–4	270

Лекарственный препарат, МНН	Растворитель	pH	мОсмоль/л
Оксациллин 1 г	стерильная вода 10 мл	6–8,5	398
Оксациллин 1–2 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6–8,5	321–356
Оксациллин 1–2 г замороженный	декстроза 50 мл	6,8–7,2	270–324
Паклитаксел	5% раствор декстрозы 0,3–1,2 мг/мл	4,4–6,5	
Памидронат	0,9% раствор NaCl 0,09 мг/мл	6–7,4	~300
Пантопразол 40 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	9,0–10,0	295
Парентеральное питание	аминокислоты – декстроза – жировые эмульсии	5,5	> 600
Парентеральное питание	аминокислоты – декстроза	5,3–6,3	> 800
Пенициллин GK 1–3 МЕ замороженный	декстроза 50 мл	6,8–7,2	276–324
Пенициллин GK или Na	0,9% раствор NaCl 50 ед/мл	7 (6–8,5)	420
Пентамидин IVPB	5% раствор декстрозы < 3мг/мл	4–4,4	455
Фенитоин	0,9% раствор NaCl 5 мг/мл	12	312
Пиперацillin	Стерильная вода для инъекций 163 мг/мл	5,5–7,5	439
Пиперацillin	0,9% раствор NaCl 40 мг/мл	5,5–7,5	404
Пиперацillin/Тазобактам 2,25–4,5 г замороженный	Декстроза 50 мл	6,2–6,7	270–330
Пиперацillin/Тазобактам 3,375 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	5,1–5,4	445
Пликамицин	0,9% раствор NaCl 1000 мл	7,0	~300
Премикс хлорида калия	0,4 мэкв/мл	5,0	800
Премикс хлорида калия	0,3 мэкв/мл	5,0	600
Премикс хлорида калия	0,2 мэкв/мл	5,0	400
Премикс хлорида калия	0,1 мэкв/мл	5,0	200
Хинупристин-Дальфопристин	5% раствор декстрозы 2мг/мл	4,5–5	
Ранитидин 50 мг	0,9% раствор NaCl 50 мл	6,7–7,3	302
Рифампицин < 600 мг	5% раствор декстрозы 100 мл	7,8–8,8	
Ритуксимаб	0,9% раствор NaCl или 5% раствор декстрозы 1–4 мг/мл	6,5	
Сарграмостим	0,9% раствор NaCl 10 мкг/мл	7,1–7,7	~300
Хлорид натрия 0,45 %	не требуется	5,0 (4,5–7,0)	154
Хлорид натрия 0,9 %	не требуется	5,0 (4,5–7,0)	308
Стрептозоцин	5% раствор декстрозы 100 мг/мл	3,5–4,5	
Сульфаметоксазол /Триметоприм 80&400/5 мл	5% раствор декстрозы 100 мл	10	541
Тенипозид	0,9% раствор NaCl 0,4 мг/мл	5 (4–6,5)	
Тиотепа	0,9% раствор NaCl 1 мг/мл	5,5–7,5	269
Тикарциллин 3 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	6–8	442
Тикарциллин / клавуланат 3,1 г	Вода для инъекций 86 мг/мл	6–8	573
Тикарциллин / клавуланат 3,1 г	0,9% раствор NaCl 100 мл	5,5–7,5	450
Тикарциллин / клавуланат 3,1 г замороженный	Декстроза 50 мл	6,8–7,2	265–305
Тобрамицин 100–250 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	3–6,5	290
Топотекан	5% раствор декстрозы 50 мл	2,5–3,5	
Трастузумаб	0,9% раствор NaCl 250 мл	6	~300
Триметрексат	5% раствор декстрозы @ 0,25–2 мг/мл	3,5–5,5	
Ванкомицин 1,5 г	0,9% раствор NaCl 250 мл	2,5–4,5	~300
Ванкомицин 1–1,25 г	0,9% раствор NaCl 250 мл	2,5–4,5	290
Ванкомицин 500 мг	0,9% раствор NaCl 100 мл	2,5–4,5	291
Ванкомицин 1 г замороженный	Декстроза 200 мл	3,5–4,3	266–302
Ванкомицин 500 мг замороженный	Декстроза 100 мл	3,5–4,3	266–302
Винбластин	0,9% раствор NaCl 1 мг/мл	3,5–5	278
Винкристин	Вода для инъекций 1 мг/мл	3,5–5,5	610
Виндезин	0,9% раствор NaCl 1 мг/мл	4,2–4,5	
Винорелбин	5% раствор декстрозы @ 1,5–3 мг/мл	3,5	
Зидовудин	5% раствор декстрозы @ 4 мг/мл	5,5	~260

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. АЛГОРИТМ ВЫБОРА УСТРОЙСТВА ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА



ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ЭМЕТОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема внутрь
Высокий (рвота у 90% больных и более)	антрациклин / циклофосфамид дакарбазин кармустин $> 250 \text{ мг/м}^2$ стрептозоцин циклофосфамид $> 1500 \text{ мг/м}^2$ цисплатин карбоплатин $\text{AUC} \geq 4$ доксорубицин $\geq 60 \text{ мг/м}^2$ ифосфамид $\geq 2000 \text{ мг/м}^2$ (одна доза) эпирубицин $> 90 \text{ мг/м}^2$	гексаметилмеламин прокарбазин
Умеренный (рвота у 30–90% больных)	азацитидин алемтузумаб бендамустин даунорубицин доксорубицин $< 60 \text{ мг/м}^2$ идарубицин интерферон альфа $\geq 10 \text{ млн МЕ/м}^2$ иринотекан ифосфамид $< 2000 \text{ мг/м}^2$ (одна доза) карбоплатин $\text{AUC} < 4$ кармустин $< 250 \text{ мг/м}^2$ клофарабин метотрексат $\geq 250 \text{ мг/м}^2$ оксалиплатин темозоломид тиотепа трабектедин циклофосфамид $\leq 1500 \text{ мг/м}^2$ цитарабин $> 200 \text{ мг/м}^2$ эпирубицин $\leq 90 \text{ мг/м}^2$	босутиниб винорельбин иматиниб кризотиниб ленватиниб темозоломид церитиниб циклофосфамид олапариб этопозид

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема внутрь
Низкий (рвота у 10–30%)	атезолизумаб афлиберцепт блинатумомаб бортезомиб брентуксимаб винфлунин гемцитабин доксорубицин пегилированный липосомальный доцетаксел иксабепилон ипилимумаб кабазитаксел карфилзомиб катумаксумаб метотрексат $> 50 \text{ мг/м}^2 - < 250 \text{ мг/м}^2$ митоксантрон митомицин наб-паклитаксел паклитаксел панитумумаб пеметрексед пертузумаб темсиролимус топотекан трастузумаб-эмантанзин цетуксимаб цитарабин $100\text{--}200 \text{ мг/м}^2$ элутузумаб эрибулин этопозид 5-фторурацил	аксатиниб афатиниб вандетаниб венетоклакс вориносат дабрафениб дазатиниб ибрутиниб иксазомиб капецитабин кобиметиниб лапатиниб леналидомид нилотиниб осимертиниб пазопаниб палбоциклиб панобиносат регорафениб сунитиниб тегафур урацил траметиниб флударабин эверолимус
Минимальный (< 10% больных)	бевацизумаб блеомицин бусульфан винбластин винкристин винорельбин даратумумаб кладрибин ниволумаб обинтузумаб офатумумаб пембролизумаб пиксантрон рамуцирумаб ритуксимаб трастузумаб флударабин	вемурафениб висмодегиб гефитиниб гидроксипура мелфалан метотрексат помалидомид руксолитиниб сорафениб хлорамбуцил эрлотиниб 6-тиогуанин l-фенилаланин мустард

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЭКСТРАВАЗАЦИИ

1. При первых признаках экстравазации срочно уведомите лечащего врача.
2. Определите и запишите название препарата, попавшего в периваскулярное пространство.
3. Остановите вливание препарата и оставьте катетер в сосуде.
4. С помощью шприца удалите максимальное количество жидкости через катетер в зоне инфильтрации, при этом не следует давить на зону инфильтрации.
5. Очертите зону инфильтрации ручкой или маркером.
6. Иммобилизуйте верхнюю конечность, в которой произошла экстравазация, с помощью косыночной повязки (конечность должна оставаться поднятой в течение ≥ 48 ч).
7. Каждый инцидент экстравазации детально опишите в медицинской документации.

Меры по оказанию помощи при попадании препаратов в окружающие ткани:

Оксалиплатин

В случае экстравазации инфузию следует немедленно прекратить и начать местное симптоматическое лечение: необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Затем катетер удалить и ввести антидот: 4 мл 25% раствора натрия тиосульфата развести в 25 мл стерильной воды, ввести по 2 мл на каждый 1 мл препарата, попавшего в ткани; если катетер удален, вводить подкожно. Обколоть место инъекции гидрокортизоном (50 мг/мл по 0,5 мл подкожно). Провести иммобилизацию конечности, сухой теплый компресс на 20 мин 4 раза в день, 1–2 дня.

Оставшуюся дозу препарата следует ввести в другую вену.

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

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

Иринотекан

При попадании препарата под кожу необходимо, не вынимая катетер, постараться извлечь препарат обратно. Провести иммобилизацию конечности.

Холод локально (15–20 минут, до 4 раз в сутки в первые 24–48 часов после экстравазации).

Диметил сульфоксид (99%, примочки каждые 6 часов).

Фторурацил

Сухой холодный компресс на место экстравазации на 20 мин 4 раза в день, в первые 24–48 часов после экстравазации.

НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ спиртовые компрессы!

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. ПРОДУКЦИЯ Б. БРАУН ДЛЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ. БЕЗОПАСНОСТЬ НА КАЖДОМ ЭТАПЕ



ПЕРИФЕРИЧЕСКИ ВВОДИМЫЙ ЦВК CEL SITE PICC-CEL

- Обеспечение кратко- и долгосрочного венозного доступа с возможностью проведения автоматизированной инфузии
- Присоединяемый клапан с возможностью положительного смещения для исключения дисфункции катетера
- Поддержка давления до 300 psi
- Контроль центрального венозного давления



ПОЛНОСТЬЮ ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ПОРТ-СИСТЕМЫ CEL SITE

- Совершенные безопасные технологии длительного доступа для онкологических пациентов
- Широкая линейка размеров
- Поддержка давления до 325 psi
- МРТ и КТ совместимы



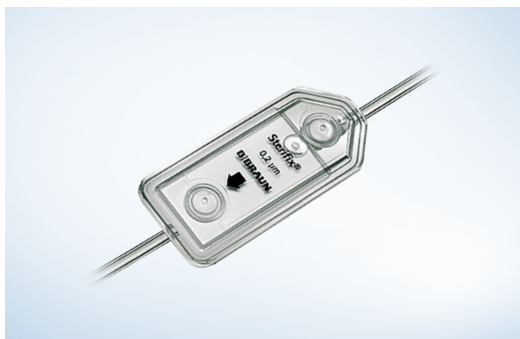
ИГЛА К ПОРТАМ SURECAN SAFETY II

- Интеллектуальный механизм безопасного закрытия острия иглы безопасности для исключения риска случайного укола иглой
- Удобные эргономичные крылышки для надежной фиксации
- Прозрачное основание с мягким бортиком для защиты и визуального контроля положения иглы
- Поддержка давления 325 psi
- Совместимость с МРТ



КАНЮЛЯ ДЛЯ РАЗВЕДЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ MINI SPIKE CNEMO V

- Воздушный фильтр с размером пор 0,2 мкм
- Задерживает аэрозоли цитостатика во время разведения препаратов, исключая риск химической контаминации
- V-клапан препятствует случайному излитию препарата при разведении



ИНФУЗИОННЫЙ ФИЛЬТР СТЕРИФИКС 0,2 МКМ

- Диаметр пор 0,2 мкм
- Без ПВХ, без фталатов
- Мембрана Supor® с низкой степенью связывания белка
- Подходит как для введения паклитаксела, так и таргетных препаратов



ЗАКРЫТАЯ ИНФУЗИОННАЯ СИСТЕМА ЦИТО-СЕТ

- Снижает риск воздействия цитостатиков на окружающую среду и персонал при приготовлении и введении растворов
- Особый материал тритан, совместимый со всеми видами цитостатиков
- Одновременное или последовательное введение препаратов
- Без ПВХ



ЭЛАСТОМЕРНЫЙ НАСОС ИЗИПАМП II

- Удобный эргономичный дизайн
- Широкая линейка с возможностью заполнения помпы больше и меньше номинального объема
- Фиксированная скорость потока
- Инфузионная линия защищена от перегибов, имеет встроенный фильтр 1,2 мкм
- Без ПВХ, латекса и фталатов

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Какова длительность первичной инфузии трастузумаба

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	90 мин	+
б	60 мин	
в	30 мин	
г	20 мин	

2. Какой из препаратов не совместим с 5% раствором декстрозы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5-фторурацил	+
б	иринотекан	
в	этопозид	
г	оксалиплатин	

3. Цитостатики, применяемые при постоянной многодневной инфузионной химиотерапии с использованием дозаторов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	трастузумаб	+
б	атезолизумаб	
в	паклитаксел	
г	эрибулин	

4. Какое наиболее частое осложнение при терапии бевацизумабом

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	повышение АД	+
б	головная боль	
в	тошнота/рвота	
г	слабость	

5. Необходимо ввести нагрузочную дозу трастузумаба при пропуске более

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5 суток	
б	6 суток	
в	7 суток	+
г	4 суток	

6. Какой из препаратов не совместим с 5% раствором декстрозы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	трастузумаб	+
б	атезолизумаб	
в	паклитаксел	
г	эрибулин	

7. К антиметаболитам относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5-фторурацил	+
б	оксалиплатин	
в	этопозид	
г	капецитабин	+

8. Капецитабин относится к следующей группе противоопухолевых препаратов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	таксаны (препараты растительного и животного происхождения)	
б	антиэстрогены (гормоны и антигормоны)	
в	бисфосфонаты (остеомодифицирующие препараты)	
г	антагонисты пириимидина (антиметаболиты)	+

9. Препарат кальция фолинат является специфическим антидотом для

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метотрексата	+
б	5-фторурацила	
в	доксорубицина	
г	цисплатина	

10. Методы предупреждения тошноты и рвоты (наиболее эффективные и современные)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дополнительная инфузионная терапия (раствор глюкозы, Рингера и др.)	
б	антигистаминные препараты	
в	блокаторы 2-гистаминорецепторов	
г	блокаторы 5-3-серотониновых рецепторов	+

11. Какой из перечисленных препаратов требует защиты от солнечного света при длительном введении

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5-фторурацил	+
б	пеметрексед	
в	метотрексат	
г	эпирубицин	

12. Острая рвота после химиотерапии наступает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	через 1–2 часа	
б	после 24 часов	
в	в первые 24 часа с максимумом через 5–6 часов	+
г	в первые 36 часов	

13. Фосапрепитант является антагонистом рецепторов нейрокина 1 в дозировке

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	125 мг	
б	150 мг	+
в	100 мг	
г	250 мг	

14. Не совместим с растворами декстрозы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	панитумумаб	
б	иринотекан	
в	оксалиплатин	
г	бевацизумаб	+

15. Антидотом при передозировке метотрексатом является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	кальция фолинат	+
б	унитиол	
в	атропин	
г	уромитексан	

16. Растворителем для 5-фторурацила является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0,9% раствор натрия хлорида	+
б	5% раствор декстрозы	
в	4% раствор декстрозы	
г	0,9% раствор натрия хлорида; 5% раствор декстрозы	

17. Первая инфузия цетуксимаба проводится в виде

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	30-минутной инфузии	
б	60-минутной инфузии	
в	90-минутной инфузии	
г	120-минутной инфузии	+

18. Последующие введения цетуксимаба проводятся в виде

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	120-минутной инфузии	
б	90-минутной инфузии	
в	60-минутной инфузии	+
г	30-минутной инфузии	

19. Только в 5%-растворе декстрозы разводится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксалиплатин	+
б	иринотекан	
в	бевацизумаб	
г	ниволумаб	

20. Длительность первой инфузии панитумумаба

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	60 минут	+
б	120 минут	
в	180 минут	
г	30 минут	

21. Последующие инфузии панитумумаба составляют

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	120 минут	
б	10 минут	
в	60 минут	
г	30–60 минут	+

22. Препараты платины иринотекан вводятся после окончания инфузии цетуксимаба не ранее, чем через

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 час	+
б	30 минут	
в	2 часа	
г	15 минут	

23. К группе препаратов платины относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	капецитабин	
б	иринотекан	
в	5-фторурацил	
г	оксалиплатин	+

24. К антиметаболитам относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	капецитабин	+
б	иринотекан	
в	5-фторурацил	+
г	оксалиплатин	

25. К анти-VEGF-препаратам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	траметиниб	
б	дабрафениб	
в	панитумаб	
г	бевацизумаб	+

26. К анти-VEGF препаратам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	траметиниб	
б	дабрафениб	
в	панитумаб	
г	рамуцирумаб	+

27. К анти-VEGF препаратам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	афлиберцепт	+
б	траметиниб	
в	дабрафениб	
г	панитумаб	

28. К анти-VEGF препаратам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	афлиберцепт	
б	бевацизумаб	
в	рамуцирумаб	
г	все ответы верны	+

29. К анти-EGFR-препаратам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	бевацизумаб	
б	панитумумаб	+
в	афлиберцепт	
г	пембролизумаб	

30. К анти-EGFR-препаратам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цетуксимаб	+
б	ниволумаб	
в	иринотекан	
г	бевацизумаб	

31. К анти-PD-1-препаратам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ниволумаб	+
б	дурвалумаб	
в	ипилимумаб	
г	тремелимумаб	

32. К анти-PD-1-препаратам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ипилимумаб	
б	пембролизумаб	+
в	атезолизумаб	
г	ниволумаб	+

33. К анти-PD-1 препаратам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	бевацизумаб	
б	пембролизумаб	+
в	дурвалумаб	
г	ниволумаб	+

34. К анти-CTLA-4-препаратам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ипилимумаб	+
б	пембролизумаб	
в	атезолизумаб	
г	ниволумаб	

35. К ингибиторам топоизомеразы I относится препарат

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	капецитабин	
б	5-фторурацил	
в	оксалиплатин	
г	иринотекан	+

36. К BRAF-ингибиторам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дабрафениб	+
б	траметиниб	
в	регорафениб	
г	капецитабин	

37. К BRAF-ингибиторам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вемурафениб	+
б	траметиниб	
в	регорафениб	
г	капецитабин	

38. К антиметаболитам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксалиплатин	
б	регорафениб	
в	иринотекан	
г	капецитабин	+

39. К MEK-ингибиторам относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дабрафениб	
б	регорафениб	
в	вемурафениб	
г	траметиниб	+

40. К ингибиторам протеинкиназ относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дабрафениб	+
б	регорафениб	
в	бевацизумаб	
г	иринотекан	

41. Может применяться с любым режимом химиотерапии метастатического рака толстой кишки

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	рамуцирумаб	+
б	афлиберцепт	
в	бевацизумаб	
г	все ответы верны	

42. Дабрафениб назначается внутрь ежедневно в дозировке

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	300 мг	+
б	2 мг	
в	960 мг	
г	500 мг	

43. Траметиниб назначается внутрь ежедневно в дозировке

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	300 мг	+
б	2 мг	
в	960 мг	
г	500 мг	

44. Вемурафениб назначается внутрь ежедневно в дозировке

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	300 мг	+
б	2 мг	
в	960 мг	
г	500 мг	

45. Только с режимом химиотерапии FOLFIRI может применяться препарат

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	бевацизумаб	+
б	цетуксимаб	
в	панитумумаб	
г	афлиберцепт	

46. Сухой теплый компресс может применяться при экстравазации

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	алкилирующими агентами	
б	антрациклиновыми антибиотиками	
в	винкаалкалоидами, таксанами и препаратами платины	+

47. Только с режимом химиотерапии FOLFIRI может применяться препарат

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	панитумумаб	
б	рамуцирумаб	+
в	бевацизумаб	

48. В монорежиме может применяться препарат

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	панитумумаб	+
б	бевацизумаб	
в	афлиберцепт	
г	рамуцирумаб	

49. При экстравазации производными платины может применяться

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гиалуронидаза	
б	диметилсульфоксид	+
в	дексразоксан	
г	натрия тиосульфат	

50. В монорежиме может применяться препарат

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	рамуцирумаб	
б	афлиберцепт	
в	цетуксимаб	+
г	бевацизумаб	

51. Может применяться с любым режимом химиотерапии метастатического рака толстой кишки препарат

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	афлиберцепт	
б	рамуцирумаб	
в	бевацизумаб	+

52. Вне зависимости от мутации RAS может назначаться

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	бевацизумаб	+
б	панитумумаб	
в	цетуксимаб	
г	пембролизумаб	

53. К общим рекомендациям при возникновении экстравазации относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	иммобилизация конечности косыночной повязкой	+
б	назначение препаратов НПВС	+
в	придание возвышенного положения конечности	+

54. При возникновении экстравазации необходимо

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	аспирировать попавший под кожу препарат	+
б	прекратить инфузию	+
в	очертить зону инфильтрации	+

55. Анти-EGFR-антитела не должны применяться с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	капецитабином	+
б	режимом химиотерапии FOLFOX	
в	режимом химиотерапии FOLFIRI	

56. Анти-EGFR-антитела не должны применяться с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	иринотеканом	
б	режимом химиотерапии De Gramont	
в	режимом химиотерапии XELOX	+
г	режимом химиотерапии FOLFIRI	

57. При возникновении экстравазации необходимо

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	аспирировать попавший под кожу препарат	+
б	прекратить инфузию	+
в	очертить зону инфильтрации	+

58. Пациентам с метастатическим раком прямой кишки следует выполнять молекулярно-генетическое исследование каких мутаций в генах для решения вопроса о назначении таргетной терапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	определение микросателлитных повторов	+
б	BRCA1 и BRCA2	
в	KRAS, NRAS, BRAF	+
г	EGFR	

59. При отсутствии мутаций в генах семейства RAS и BRAF может применяться

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	бевацизумаб	+
б	цетуксимаб	+
в	регорафениб	
г	панитумумаб	+

60. Премедикация атропином требуется при применении

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	иринотекана	+
б	лейковорина	
в	оксалиплатина	
г	цетуксимаба	

61. Длительность введения лейковорина составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	120 минут	+
б	60 минут	
в	90 минут	
г	30 минут	

62. Длительность введения иринотекана

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	120 минут	
б	60 минут	
в	90 минут	+
г	30 минут	

63. Длительность введения оксалиплатина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	120 минут	+
б	60 минут	
в	90 минут	
г	30 минут	

64. Умеренным эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксалиплатин	+
б	фторурацил	
в	бевацизумаб	
г	афлиберцепт	

65. Умеренным эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	иринотекан	+
б	фторурацил	
в	пембролизумаб	
г	афлиберцепт	

66. Минимальным эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксалиплатин	
б	фторурацил	
в	бевацизумаб	+
г	рамуцирумаб	

67. Низким эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	регорафениб	+
б	фторурацил	
в	иринотекан	
г	оксалиплатин	

68. Низким эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксалиплатин	
б	фторурацил	
в	бевацизумаб	
г	афлиберцепт	+

69. Низким эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	капецитабин	+
б	фторурацил	
в	иринотекан	
г	бевацизумаб	

70. Низким эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксалиплатин	
б	ипилимумаб	+
в	ниволумаб	
г	пембролизумаб	

71. Минимальным эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пембролизумаб	+
б	ниволумаб	+
в	иринотекан	
г	афлиберцепт	

72. Минимальным эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	рамуцирумаб	+
б	фторурацил	
в	бевацизумаб	+
г	афлиберцепт	

73. Низким эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксалиплатин	
б	фторурацил	+
в	бевацизумаб	
г	пембролизумаб	

74. Низким эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дабрафениб	+
б	регорафениб	+
в	бевацизумаб	
г	ниволумаб	

75. Низким эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вемурафениб	
б	фторурацил	
в	траметиниб	+
г	афлиберцепт	+

76. При умеренно эметогенной химиотерапии необходимо назначение

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блокатора 5 НТЗ рецепторов	+
б	нейролептиков	
в	блокаторов NK1 рецепторов	

77. Какова тактика в отношении назначения противорвотных средств при минимально эметогенной однократной химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	используется блокатор 5 НТЗ рецепторов	
б	профилактика тошноты и рвоты не требуется	+
в	используются глюкокортикостероиды	
г	используется блокатор рецепторов дофамина	

78. Минимальным эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вемурафениб	+
б	оксалиплатин	
в	рамуцирумаб	
г	афлиберцепт	

79. При низкоэметогенной однократной химиотерапии необходимо назначение

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блокатора 5 НТЗ рецепторов	+
б	нейролептиков	
в	блокаторов NK1 рецепторов	

80. Минимальным эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксалиплатин	
б	рамуцирумаб	+
в	фторурацил	
г	иринотекан	

81. Низким эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ниволумаб	
б	пембролизумаб	
в	панитумумаб	+
г	бевацизумаб	

82. Какова последовательность введения 5-фторурацила в схеме FOLFOX-6 (в комбинации с оксалиплатином и кальция фолинатом)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5-фторурацил -> оксалиплатин -> кальция фолинат	
б	оксалиплатин -> кальция фолинат -> 5-фторурацил	+
в	5-фторурацил -> кальция фолинат -> оксалиплатин	
г	кальция фолинат -> 5-фторурацил -> оксалиплатин	

83. Для приготовления раствора оксалиплатина в качестве растворителя используют

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0,9% раствор натрия хлорида	
б	стерильная вода для инъекции	
в	5% раствор глюкозы	+
г	все вышеперечисленное	

84. Условия и сроки хранения приготовленного раствора кальция фолината

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не более 24 часов при температуре от +2 до +8°C	
б	в течение 12 часов при температуре от +2 до +8°C в защищенном от света месте	+
в	при температуре не более +25°C не более 24 часов	
г	при температуре от +15 до +25°C в течение 4 часов	

85. Антиэметогенная терапия при лечении оксалиплатином включает в себя

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блокаторы 5-3-серотониновых рецепторов, ГКС	
б	блокаторы 5-3-серотониновых рецепторов, ГКС, антагонисты NK1-рецепторов, блокаторы рецепторов дофамина, нейролептики	+
в	ГКС, антагонисты NK1-рецепторов, блокаторы рецепторов дофамина, нейролептики	
г	блокаторы 5-3-серотониновых рецепторов, антагонисты NK1-рецепторов	

86. К какому уровню эметогенности относится иринотекан

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	высокому	
б	умеренному	+
в	низкому	
г	минимальному	

87. К какому уровню эметогенности относится оксалиплатин

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	высокому	
б	умеренному	+
в	низкому	
г	минимальному	

88. Какова длительность инфузии препарата иринотекана

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	30 минут	
б	30–60 минут	
в	30–90 минут	+
г	60–120 минут	

89. Для приготовления раствора иринотекана используют растворитель

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0,9 % раствор натрия хлорида	
б	5 % раствор декстрозы	
в	4 % раствор декстрозы	
г	0,9 % раствор натрия хлорида; 5 % раствор декстрозы	+

90. Какова длительность первой инфузии препарата бевацизумаб

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	30 минут	
б	60 минут	
в	90 минут	+
г	120 минут	

91. К ингибиторам топоизомеразы I относится препарат

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	капецитабин	
б	5-фторурацил	
в	оксалиплатин	
г	иринотекан	+

92. Растворителем для бевацизумаба является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0,9 % раствор натрия хлорида	+
б	5 % раствор декстрозы	
в	4 % раствор декстрозы	
г	0,9 % раствор натрия хлорида; 5% раствор декстрозы	

93. Умеренным эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксалиплатин	+
б	фторурацил	
в	бевацизумаб	
г	афлиберцепт	

94. Умеренным эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	иринотекан	+
б	фторурацил	
в	пембролизумаб	
г	афлиберцепт	

95. Минимальным эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксалиплатин	
б	фторурацил	
в	бевацизумаб	+
г	рамуцирумаб	

96. Низким эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	капецитабин	+
б	фторурацил	
в	иринотекан	
г	бевацизумаб	

97. Низким эметогенным потенциалом обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксалиплатин	
б	фторурацил	+
в	бевацизумаб	
г	пембролизумаб	

98. При умеренно эметогенной химиотерапии необходимо назначение

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блокатора 5 НТЗ рецепторов	+
б	нейролептиков	
в	блокаторов NK1 рецепторов	

99. При низкоэметогенной однодневной химиотерапии необходимо назначение

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блокатора 5 НТЗ рецепторов	+
б	нейролептиков	
в	блокаторов NK1 рецепторов	

100. К побочным реакциям химиотерапии относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	тошнота и рвота	+
б	гипертермия	+
в	агранулоцитоз	+
г	нефротоксичность	+

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боядзис М. М. Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний. — Москва: Практическая медицина, 2009. — 984 с.
2. Осложнения противоопухолевой терапии / под ред. М. Л. Гершановича, М. А. Бланка. — Санкт-Петербург: Роза ветров, 2013. — 375 с.
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 28.12.2020 № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».
4. Практические рекомендации при экстравазации противоопухолевых химиопрепаратов [Electronic resource]. URL: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-48.pdf> (accessed: 09.10.2019).
5. Регистр лекарственных средств России [Electronic resource]. URL: <https://www.rlsnet.ru> (accessed: 17.06.2021).
6. Руководство для медицинского персонала по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами / С. А. Тюлядин, И. В. Самойленко, Н. И. Измерова, Л. П. Кузьмина, Е. П. Королева, Г. И. Тихонова. — Москва: RUSSCO, 2012. — 58 с.
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. — 4-е изд. — Москва: Практическая медицина, 2018. — 686 с.
8. Фармакотерапия опухолей / А. Н. Стуков [и др.]; под ред. А. Н. Стукова, М. А. Бланка, Т. Ю. Семиглазовой, А. М. Беляева. — Санкт-Петербург: Вопросы онкологии, 2017. — 513 с.
9. Материалы ФФОМС по оплате медицинской помощи по КСГ. Электронный ресурс. <http://www.ffoms.gov.ru/system-oms/federal-meds/docs-oms/>
10. <https://grls.pharm-portal.ru/grls>
11. <http://cr.rosminzdrav.ru/>
12. <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/>
13. Medi.ru. Подробно о лекарствах [Electronic resource]. URL: <https://medi.ru/> (accessed: 17.06.2021)

Учебное пособие

ТКАЧЕНКО Е. В., КЛЮГЕ В. А., АЛЕКСЕЕВА Ю. В., БРИШ Н. А.,
СЛУЖЕВ М. И., КОНДРАТЬЕВ С. В., ШАРАШЕНИДЗЕ С. М.,
КАСПАРОВ Б. С., РОГАЧЕВ М. В., СЕМИГЛАЗОВ В. В.,
СЕМИГЛАЗОВА Т. Ю., БЕЛЯЕВ А. М.

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

Выпускающий редактор *Рогачев М. В.*

Подписано в печать 06.10.21. Формат 165х245 мм. Бумага мелованная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 14,95. Тираж 300 экз.

Отпечатано в типографии «НП-Принт»,
Санкт-Петербург, Ораниенбаумская ул., д. 27

BMR-C-700399

