

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

МИНЗДРАВ РОССИИ
150922
СОГЛАСОВАНО

ИКЗЕМПРА®

лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 15 мг

Р-Фарм ЮС Оперэйтин ЭЛЭЛСИ, США
произведено Бакстер Онкология ГмбХ, Германия

Регистрационное удостоверение ЛП-000585

ИЗМЕНЕНИЕ № 5

Дата внесения Изменения «150922» 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Способ применения и дозы Чтобы минимизировать риск развития реакций гиперчувствительности, всем пациентам приблизительно за 1 час до инфузии препарата Икземпра® следует провести адекватную премедикацию с использованием: - блокатора H₁ – гистаминовых рецепторов (например, дифенгидрамин 50 мг внутрь или его эквивалент) и	Способ применения и дозы Чтобы минимизировать риск развития реакций гиперчувствительности, всем пациентам приблизительно за 1 час до инфузии препарата Икземпра® следует провести адекватную премедикацию с использованием: - блокатора H₁ – гистаминовых рецепторов (например, дифенгидрамин 50 мг внутрь или его эквивалент) и

Старая редакция	Новая редакция
- блокатора H_2 - гистаминовых рецепторов (например, ранитидин 150–300 мг внутрь или 50 мг внутривенно, или его эквивалент). При наличии в анамнезе повышенной чувствительности к иксабепилону дополнительно к премедикации блокаторами H_1- и H_2-гистаминовых рецепторов требуется премедикация глюкокортикоидными (например, дексаметазон 20 мг внутривенно за 30 мин до инфузии препарата Икземпра® или внутрь за 60 минут до инфузии препарата Икземпра®). Рекомендуемая доза препарата Икземпра®, при его сочетании с капецитабином, составляет 40 мг/м² внутривенно, в виде 3-х часовой инфузии каждые 3 недели; капецитабин принимают по 1 000 мг/м² 2 раза в день (через 30 мин после еды) в течение 2 недель, с последующим 7-дневным перерывом. При монотерапии рекомендуемая доза препарата Икземпра® составляет 40 мг/м² внутривенно, в виде 3-х часовой инфузии каждые 3 недели. Дозу препарата Икземпра® при площади поверхности тела, превышающей 2,2 м², рассчитывают исходя из площади поверхности тела 2,2 м². <u>Рекомендации по корректировке дозы препарата.</u>	- блокатора H_2 - гистаминовых рецепторов (например, ранитидин 150–300 мг внутрь или 50 мг внутривенно, или его эквивалент). При наличии в анамнезе повышенной чувствительности к иксабепилону дополнительно к премедикации блокаторами H_1- и H_2-гистаминовых рецепторов требуется премедикация глюкокортикоидными (например, дексаметазон 20 мг внутривенно за 30 мин до инфузии препарата Икземпра® или внутрь за 60 минут до инфузии препарата Икземпра®). Рекомендуемая доза препарата Икземпра®, при его сочетании с капецитабином, составляет 40 мг/м² внутривенно, в виде 3-х часовой инфузии каждые 3 недели; капецитабин принимают по 1 000 мг/м² 2 раза в день (через 30 мин после еды) в течение 2 недель, с последующим 7-дневным перерывом. При монотерапии рекомендуемая доза препарата Икземпра® составляет 40 мг/м² внутривенно, в виде 3-х часовой инфузии каждые 3 недели. Дозу препарата Икземпра® при площади поверхности тела, превышающей 2,2 м², рассчитывают исходя из площади поверхности тела 2,2 м². <u>Рекомендации по корректировке дозы препарата.</u>

Старая редакция	Новая редакция																
Для оценки возможных токсических реакций периодически следует проводить обследование пациентов и лабораторные исследования, в том числе развернутый клинический анализ крови и определение показателей функции печени. При выявлении значимых токсических реакций лечение следует отложить до их уменьшения или купирования. Коррекцию дозы следует проводить в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов крови (см. таблицу 1). Новый курс лечения следует начинать при абсолютном количестве нейтрофилов не ниже 1 500 клеток/мкл, количестве тромбоцитов не ниже 100 000 клеток/мкл, при этом негематологические признаки токсичности должны уменьшиться. Если токсические реакции после начального снижения дозы рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%.	Для оценки возможных токсических реакций периодически следует проводить обследование пациентов и лабораторные исследования, в том числе развернутый клинический анализ крови и определение показателей функции печени. При выявлении значимых токсических реакций лечение следует отложить до их уменьшения или купирования. Коррекцию дозы следует проводить в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов крови (см. таблицу 1). Новый курс лечения следует начинать при абсолютном количестве нейтрофилов не ниже 1 500 клеток/мкл, количестве тромбоцитов не ниже 100 000 клеток/мкл, при этом негематологические признаки токсичности должны уменьшиться. Если токсические реакции после начального снижения дозы рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%.																
Таблица 1: Коррекция дозы препарата Икземпра® при токсических реакциях	Таблица 1: Коррекция дозы препарата Икземпра® при токсических реакциях																
<table> <tr> <th data-bbox="150 813 558 869"></th><th data-bbox="558 813 788 869">Предлагаемая коррекция дозы</th></tr> <tr> <td data-bbox="150 869 558 902">Негематологические:</td><td data-bbox="558 869 788 902"></td></tr> <tr> <td data-bbox="150 902 558 947">Нейропатия 2 степени (умеренная) продолжительностью ≥ 7 дней</td><td data-bbox="558 902 788 947">Снизить дозу на 20%</td></tr> <tr> <td data-bbox="150 947 558 1001">Нейропатия 3 степени (тяжелая) продолжительностью менее 7 дней</td><td data-bbox="558 947 788 1001">Снизить дозу на 20%</td></tr> </table>		Предлагаемая коррекция дозы	Негематологические:		Нейропатия 2 степени (умеренная) продолжительностью ≥ 7 дней	Снизить дозу на 20%	Нейропатия 3 степени (тяжелая) продолжительностью менее 7 дней	Снизить дозу на 20%	<table> <tr> <th data-bbox="788 813 1197 869"></th><th data-bbox="1197 813 1431 869">Предлагаемая коррекция дозы</th></tr> <tr> <td data-bbox="788 869 1197 902">Негематологические:</td><td data-bbox="1197 869 1431 902"></td></tr> <tr> <td data-bbox="788 902 1197 947">Нейропатия 2 степени (умеренная) продолжительностью ≥ 7 дней</td><td data-bbox="1197 902 1431 947">Снизить дозу на 20%</td></tr> <tr> <td data-bbox="788 947 1197 1001">Нейропатия 3 степени (тяжелая) продолжительностью менее 7 дней</td><td data-bbox="1197 947 1431 1001">Снизить дозу на 20%</td></tr> </table>		Предлагаемая коррекция дозы	Негематологические:		Нейропатия 2 степени (умеренная) продолжительностью ≥ 7 дней	Снизить дозу на 20%	Нейропатия 3 степени (тяжелая) продолжительностью менее 7 дней	Снизить дозу на 20%
	Предлагаемая коррекция дозы																
Негематологические:																	
Нейропатия 2 степени (умеренная) продолжительностью ≥ 7 дней	Снизить дозу на 20%																
Нейропатия 3 степени (тяжелая) продолжительностью менее 7 дней	Снизить дозу на 20%																
	Предлагаемая коррекция дозы																
Негематологические:																	
Нейропатия 2 степени (умеренная) продолжительностью ≥ 7 дней	Снизить дозу на 20%																
Нейропатия 3 степени (тяжелая) продолжительностью менее 7 дней	Снизить дозу на 20%																

Старая редакция		Новая редакция	
Нейропатия 3 степени (тяжелая) продолжительностью ≥ 7 дней, или инвалидизирующая нейропатия	Прекратить терапию	Нейропатия 3 степени (тяжелая) продолжительностью ≥ 7 дней, или инвалидизирующая нейропатия	Прекратить терапию
Любая токсическая реакция 3 степени (тяжелая), помимо нейропатии	Снизить дозу на 20%	Любая токсическая реакция 3 степени (тяжелая), помимо нейропатии	Снизить дозу на 20%
Преходящие артралгия/миалгия и утомляемость 3 степени	Изменения дозы не требуется	Преходящие артралгия/миалгия и утомляемость 3 степени	Изменения дозы не требуется
Ладонно-подошвенная эритродизестезия 3 степени		Ладонно-подошвенная эритродизестезия 3 степени	
Любая токсическая реакция 4 степени (инвалидизирующая)	Прекратить терапию	Любая токсическая реакция 4 степени (инвалидизирующая)	Прекратить терапию
Гематологические:		Гематологические:	
Нейтропения < 500 клеток/ мкл в течение ≥ 7 дней	Снизить дозу на 20%	Нейтропения < 500 клеток/ мкл в течение ≥ 7 дней	Снизить дозу на 20%
Фебрильная нейтропения	Снизить дозу на 20%	Фебрильная нейтропения	Снизить дозу на 20%
Количество тромбоцитов < 25 000/ мкл или количество тромбоцитов < 50 000/ мкл с кровотечением	Снизить дозу на 20%	Количество тромбоцитов < 25 000/ мкл или количество тромбоцитов < 50 000/ мкл с кровотечением	Снизить дозу на 20%
Нарушения функции почек		Нарушения функции почек	
Коррекции дозы при снижении функции почек не требуется.		Коррекции дозы при снижении функции почек не требуется.	
Поражения печени		Поражения печени	
При признаках поражения печени риск развития токсических реакций повышается. Дозу при первом курсе лечения следует скорректировать в соответствии со степенью нарушения функции пе-		При признаках поражения печени риск развития токсических реакций повышается. Дозу при первом курсе лечения следует скорректировать в соответствии со степенью нарушения функции пе-	

Старая редакция	Новая редакция												
чени (таблицы 2 и 3). Следует соблюдать осторожность при активности сывороточных АСТ или АЛТ, в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы (ВГН), поскольку данных касательно терапии у таких пациентов недостаточно.	чени (таблицы 2 и 3). Следует соблюдать осторожность при активности сывороточных АСТ или АЛТ, в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы (ВГН), поскольку данных касательно терапии у таких пациентов недостаточно.												
Таблица 2: Рекомендуемые дозы препарата Икземпра® при его сочетании с капецитабином на фоне нарушения функции печени	Таблица 2: Рекомендуемые дозы препарата Икземпра® при его сочетании с капецитабином на фоне нарушения функции печени												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="159 427 518 483"></th><th data-bbox="518 427 783 483">Рекомендуемая доза^с препарата Икземпра® (мг/м²)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="159 483 518 589"> Сывороточная концентрация билирубина^д ≤ 1 × ВГН и - Сывороточные АСТ и АЛТ ≤ 2,5 × ВГН </td><td data-bbox="518 483 783 589">40</td></tr> <tr> <td data-bbox="159 589 518 694"> Сывороточная концентрация билирубина^б > 1 × ВГН и - Сывороточные АСТ и АЛТ > 2,5 × ВГН </td><td data-bbox="518 589 783 694">Противопоказано</td></tr> </tbody> </table>		Рекомендуемая доза ^с препарата Икземпра® (мг/м ²)	Сывороточная концентрация билирубина ^д ≤ 1 × ВГН и Сывороточные АСТ и АЛТ ≤ 2,5 × ВГН	40	Сывороточная концентрация билирубина ^б > 1 × ВГН и Сывороточные АСТ и АЛТ > 2,5 × ВГН	Противопоказано	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="801 427 1160 483"></th><th data-bbox="1160 427 1423 483">Рекомендуемая доза^а препарата Икземпра® (мг/м²)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="801 483 1160 589"> Сывороточная концентрация билирубина^б ≤ 1 × ВГН и - Сывороточные АСТ и АЛТ ≤ 2,5 × ВГН </td><td data-bbox="1160 483 1423 589">40</td></tr> <tr> <td data-bbox="801 589 1160 694"> Сывороточная концентрация билирубина^б > 1 × ВГН и - Сывороточные АСТ и АЛТ > 2,5 × ВГН </td><td data-bbox="1160 589 1423 694">Противопоказано</td></tr> </tbody> </table>		Рекомендуемая доза ^а препарата Икземпра® (мг/м ²)	Сывороточная концентрация билирубина ^б ≤ 1 × ВГН и Сывороточные АСТ и АЛТ ≤ 2,5 × ВГН	40	Сывороточная концентрация билирубина ^б > 1 × ВГН и Сывороточные АСТ и АЛТ > 2,5 × ВГН	Противопоказано
	Рекомендуемая доза ^с препарата Икземпра® (мг/м ²)												
Сывороточная концентрация билирубина ^д ≤ 1 × ВГН и Сывороточные АСТ и АЛТ ≤ 2,5 × ВГН	40												
Сывороточная концентрация билирубина ^б > 1 × ВГН и Сывороточные АСТ и АЛТ > 2,5 × ВГН	Противопоказано												
	Рекомендуемая доза ^а препарата Икземпра® (мг/м ²)												
Сывороточная концентрация билирубина ^б ≤ 1 × ВГН и Сывороточные АСТ и АЛТ ≤ 2,5 × ВГН	40												
Сывороточная концентрация билирубина ^б > 1 × ВГН и Сывороточные АСТ и АЛТ > 2,5 × ВГН	Противопоказано												
^а Рекомендации по дозам предназначены для первого курса лечения; дальнейшее снижение дозы при последующих курсах следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости. ^б За исключением пациентов, у которых сывороточная концентрация общего билирубина повышена при болезни Жильбера.	^а Рекомендации по дозам предназначены для первого курса лечения; дальнейшее снижение дозы при последующих курсах следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости. ^б За исключением пациентов, у которых сывороточная концентрация общего билирубина повышена при болезни Жильбера.												
Таблица 3: Рекомендуемые дозы препарата Икземпра® при монотерапии на фоне нарушения функции печени	Таблица 3: Рекомендуемые дозы препарата Икземпра® при монотерапии на фоне нарушения функции печени												

Старая редакция				Новая редакция			
Активность трансаминаз		Сывороточная концентрация билирубина ^b	Икземпра® (мг/м ²) ^a	Активность трансаминаз		Сывороточная концентрация билирубина ^b	Икземпра® (мг/м ²) ^a
Сывороточные АСТ и АЛТ $\leq 2.5 \times \text{ВГН}$	и	$\leq 1 \times \text{ВГН}$	40	Сывороточные АСТ и АЛТ $\leq 2.5 \times \text{ВГН}$	и	$\leq 1 \times \text{ВГН}$	40
Сывороточные АСТ и АЛТ $> 2.5 \times \text{ВГН} - \leq 10 \times \text{ВГН}$	и	$\leq 1.5 \times \text{ВГН}$	32	Сывороточные АСТ и АЛТ $> 2.5 \times \text{ВГН} - \leq 10 \times \text{ВГН}$	и	$\leq 1.5 \times \text{ВГН}$	32
Сывороточные АСТ и АЛТ $\leq 10 \times \text{ВГН}$	и	$> 1.5 \times \text{ВГН} - \leq 3 \times \text{ВГН}$	20-30	Сывороточные АСТ и АЛТ $\leq 10 \times \text{ВГН}$	и	$> 1.5 \times \text{ВГН} - \leq 3 \times \text{ВГН}$	20-30
Сывороточные АСТ и АЛТ $> 10 \times \text{ВГН}$	и/или	$> 3 \times \text{ВГН}$	Применение не рекомендуется	Сывороточные АСТ и АЛТ $> 10 \times \text{ВГН}$	и/или	$> 3 \times \text{ВГН}$	Применение не рекомендуется
^a Рекомендации по дозам предназначены для первого курса лечения; дальнейшее снижение дозы при последующих курсах следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости. ^b За исключением пациентов, у которых сывороточная концентрация общего билирубина повышена при болезни Жильбера. Пожилые пациенты Клинически значимых отличий в фармакокинетике у пожилых пациентов не выявлено. Изменение дозы препарата при назначении пожилым пациентам не требуется. Одновременно проводимая терапия Для пациентов, одновременно получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итракона-				^a Рекомендации по дозам предназначены для первого курса лечения; дальнейшее снижение дозы при последующих курсах следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости. ^b За исключением пациентов, у которых сывороточная концентрация общего билирубина повышена при болезни Жильбера. Пожилые пациенты Клинически значимых отличий в фармакокинетике у пожилых пациентов не выявлено. Изменение дозы препарата при назначении пожилым пациентам не требуется. Одновременно проводимая терапия Для пациентов, одновременно получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итракона-			

Старая редакция	Новая редакция
зол, кларитромицин, атазанавир, нефазодон, саквинавир, ритонавир, ампренавир, индинавир, нелфинавир, делавирдин, вориконазол), начальная доза иксабепилона составляет 20 мг/м². <u>Инструкции по приготовлению и введению препарата</u> <i>Растворение препарата:</i> Флаконы с лиофилизатом и растворителем вынимают из холодильника и выдерживают при комнатной температуре (20 – 25 °С) около 30 мин. Вначале во флаконе с растворителем может наблюдаться выпадение осадка, который растворяется при достижении комнатной температуры. <i>Как и при работе с другими противоопухолевыми препаратами следует соблюдать осторожность при приготовлении и введении раствора иксабепилона!</i> <i>Указанные действия должны проводиться специально обученным персоналом с использованием защитных перчаток в специально отведенном для этих целей помещении в асептических условиях!</i> В асептических условиях с помощью шприца соответствующего размера медленно вводят растворитель во флакон с лиофилизатом.	зол, кларитромицин, атазанавир, нефазодон, саквинавир, ритонавир, ампренавир, индинавир, нелфинавир, делавирдин, вориконазол), начальная доза иксабепилона составляет 20 мг/м². <u>Инструкции по приготовлению и введению препарата</u> <i>Растворение препарата:</i> Флаконы с лиофилизатом и растворителем вынимают из холодильника и выдерживают при комнатной температуре (20 – 25 °С) около 30 мин. Вначале во флаконе с растворителем может наблюдаться выпадение осадка, который растворяется при достижении комнатной температуры. <i>Как и при работе с другими противоопухолевыми препаратами следует соблюдать осторожность при приготовлении и введении раствора иксабепилона!</i> <i>Указанные действия должны проводиться специально обученным персоналом с использованием защитных перчаток в специально отведенном для этих целей помещении в асептических условиях!</i> В асептических условиях с помощью шприца соответствующего размера медленно вводят растворитель во флакон с лиофилизатом.

Старая редакция	Новая редакция
Содержимое флакона с дозировкой 15 мг восстанавливают с помощью 8 мл растворителя. Осторожно взбалтывают флакон до полного растворения содержимого флакона. После растворения концентрация иксабепилона в растворе составляет 2 мг/мл. Восстановленный раствор стабилен в течение 1 часа при хранении во флаконе (не в шприце) при комнатной температуре и комнатном освещении. <i>Приготовление раствора для инфузий:</i> Перед введением пациенту восстановленный раствор должен быть разведен соответствующим инфузионным раствором. Для этой цели разрешено использовать следующие инфузионные растворы, которые должны иметь pH от 6,0 до 9,0: • Раствор Рингера лактата • Раствор Рингера ацетата • 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций (При использовании 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций его pH следует довести до pH 6,0 – 9,0, добавив раствора натрия гидрокарбоната для инъекций из расчета 2 мл 8,4% раствора или 4 мл 4,2% раствора натрия гидрокарбоната на 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, и только затем добавить раствор иксабепилона).	Содержимое флакона с дозировкой 15 мг восстанавливают с помощью 8 мл растворителя. Осторожно взбалтывают флакон до полного растворения содержимого флакона. После растворения концентрация иксабепилона в растворе составляет 2 мг/мл. Восстановленный раствор стабилен в течение 1 часа при хранении во флаконе (не в шприце) при комнатной температуре и комнатном освещении. <i>Приготовление раствора для инфузий:</i> Перед введением пациенту восстановленный раствор должен быть разведен соответствующим инфузионным раствором. Для этой цели разрешено использовать следующие инфузионные растворы, которые должны иметь pH от 6,0 до 9,0: • Раствор Рингера лактата • Раствор Рингера ацетата • 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций (При использовании 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций его pH следует довести до pH 6,0 – 9,0, добавив раствора натрия гидрокарбоната для инъекций из расчета 2 мл 8,4% раствора или 4 мл 4,2% раствора натрия гидрокарбоната на 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, и только затем добавить раствор иксабепилона).

Старая редакция	Новая редакция
При приготовлении раствора для инфузий следует применять емкости, не содержащие ДЭГФ [ди-(2-этилгексил) фталат]. Итоговая концентрация раствора для инфузий препарата Икземпра® должна составлять от 0,2 мг/мл до 0,6 мг/мл. Для расчета итоговой концентрации раствора для инфузий используйте следующие формулы: • Общий объем инфузии = мл восстановленного раствора препарата + мл инфузионного раствора • Итоговая концентрация раствора для инфузий = доза иксабепилона (мг) / общий объем инфузии (мл) Необходимое количество восстановленного раствора с концентрацией 2 мг/мл извлекают из флакона с помощью шприца, переносят во флакон с соответствующим количеством инфузионного раствора и тщательно перемешивают, вращая емкость. Для введения следует использовать инфузионные системы, не содержащие ДЭГФ [ди-(2-этилгексил) фталат], с фильтром, имеющим диаметр пор от 0,2 до 1,2 микрон. Неиспользованный раствор для инфузий должен уничтожаться в соответствии с процедурой, предусмотренной для всех противоопухолевых препаратов.	При приготовлении раствора для инфузий следует применять емкости, не содержащие ДЭГФ [ди-(2-этилгексил) фталат]. Итоговая концентрация раствора для инфузий препарата Икземпра® должна составлять от 0,2 мг/мл до 0,6 мг/мл. Для расчета итоговой концентрации раствора для инфузий используйте следующие формулы: • Общий объем инфузии = мл восстановленного раствора препарата + мл инфузионного раствора • Итоговая концентрация раствора для инфузий = доза иксабепилона (мг) / общий объем инфузии (мл) Необходимое количество восстановленного раствора с концентрацией 2 мг/мл извлекают из флакона с помощью шприца, переносят во флакон с соответствующим количеством инфузионного раствора и тщательно перемешивают, вращая емкость. Для введения следует использовать инфузионные системы, не содержащие ДЭГФ [ди-(2-этилгексил) фталат], с фильтром, имеющим диаметр пор от 0,2 до 1,2 микрон. Неиспользованный раствор для инфузий должен уничтожаться в соответствии с процедурой, предусмотренной для всех противоопухолевых препаратов.

Старая редакция	Новая редакция
Раствор для инфузий стабилен в течение 6 часов при хранении при комнатной температуре и освещении. Раствор для инфузии должен вводиться в течение 3 часов; введение препарата должно быть завершено не позднее чем через 6 часов после приготовления инфузионного раствора.	Раствор для инфузий стабилен в течение 6 часов при хранении при комнатной температуре и освещении. Раствор для инфузии должен вводиться в течение 3 часов; введение препарата должно быть завершено не позднее чем через 6 часов после приготовления инфузионного раствора.

Специалист отдела регистрации
медицинского департамента АО «Р-Фарм»



И.В. Никулина