Способ применения и дозы препарата Пикрэй

Лечение препаратом Пикрэй следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Пикрэй составляет 300 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды.

Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до возникновения непереносимых токсических явлений. Пациенты должны принимать препарат Пикрэй примерно в одно и то же время ежедневно.

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

При пропуске очередной дозы препарата Пикрэй ее следует принять сразу же после приема пищи в течение 9 часов после обычного приема препарата. При пропуске дозы более, чем на 9 часов необходимо пропустить дозу в этот день. Следующую назначенную дозу необходимо принять в обычное время. При возникновении рвоты у пациента после применения препарата Пикрэй не следует принимать дополнительную дозу препарата в этот день, необходимо возобновить стандартный режим дозирования на следующий день в обычное время.

При одновременном приеме с препаратом Пикрэй рекомендуемая доза фулвестранта составляет 500 мг в/м в дни 1, 15 и 29, и затем спустя 1 раз в месяц. Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению фулвестранта.

Коррекция дозы

При возникновении тяжелых или непереносимых НЛР может потребоваться временное прерывание терапии, снижение дозы и/или полное прекращение терапии препаратом Пикрэй. При необходимости коррекция дозы проводиться в соответствии с рекомендациями по снижению дозы при возникновении НЛР в Таблице 1. Снижение дозы должно проводиться не более двух раз, при необходимости дальнейшего снижения дозы прием препарата Пикрэй следует прекратить.

Таблица 1. Рекомендации по снижению дозы в случае возникновения НЛР при применении препарата Пикрэй[1]

	Доза и режим дозирования	Количество таблеток и доза препарата в таблетке
Стартовая доза	300 мг/сутки ежедневно	2 таблетки по 150 мг
Первое снижение дозы	250 мг/сутки ежедневно	1 таблетка по 200 мг и 1 таблетка по 50 мг
Второе снижение дозы	200 мг/сутки ежедневно[2]	1 таблетка по 200 мг
[1] При возникновении панкреатита возможно только однократное снижение дозы. [2] Если требуется дальнейшее уменьшение дозы ниже 200 мг 1 раз в сутки, препарат Пикрэй следует окончательно отменить.		

В Таблицах 2, 3 и 4 представлены рекомендации по временному прерыванию терапии, снижению дозы или полному прекращению терапии препаратом Пикрэй в зависимости от НЛР.

Гипергликемия

Таблица 2. Коррекция дозы и ведение пациентов с гипергликемией[1]

Уровень глюкозы плазмы крови натощак (ГПН)/ уровень глюкозы сыворотки крови[1]	Рекомендации

Степень 1 ГПН >верхняя границы нормы (ВГН) – 160 мг/дл или >ВГН – 8,9 ммоль/л	Коррекция дозы препарата Пикрэй не требуется. Следует начать терапию гипогликемическими лекарственными препаратами или увеличить их дозы.[2]
Степень 2 ГПН >160-250 мг/дл или >8,9-13,9 ммоль/л	Коррекция дозы препарата Пикрэй не требуется. Следует начать прием или увеличить дозу гипогликемических лекарственных препаратов.[2] Если уровень ГПН не снижается до ≤160 мг/дл или 8,9 ммоль/л в течение 21 дня при проведении соответствующей адекватной терапии, дозу препарата Пикрэй следует снизить на один уровень и в дальнейшем следовать рекомендациям специалиста в зависимости от значений ГПН.
Степень 3 ГПН >250-500 мг/дл или >13,9-27,8 ммоль/л	Временно прервать терапию препаратом Пикрэй. Следует начать или увеличить дозу гипогликемических лекарственных препаратов внутрь[2] и рассмотреть возможность присоединения других гипогликемических лекарственных препаратов (например, инсулина3) в течение 1-2 дней до разрешения гипергликемии. Провести внутривенную регидратационную терапию и назначить соответствующее лечение (например, по поводу нарушения электролитного баланса/кетоацидоза/гиперосмолярности). При снижении ГПН до ≤160 мг/дл или 8,9 ммоль/л в течение 3-5 дней применения гипогликемических лекарственных препаратов следует возобновить терапию препаратом Пикрэй в дозе на один уровень ниже. Если в течение 3-5 дней применения гипогликемических лекарственных препаратов ГПН не снижается до ≤160 мг/дл или 8,9 ммоль/л, рекомендуется консультация специалиста, имеющего опыт лечения гипергликемии. Если ГПН не снижается до ≤160 мг/дл или 8,9 ммоль/л в течение 21 дня применения гипогликемических лекарственных препаратов[2], лечение препаратом Пикрэй следует окончательно отменить.

Степень 4 ГПН >500 мг/дл или ≥27,8 ммоль/л	Временно прервать терапию препаратом Пикрэй. Начать или усилить применение гипогликемических лекарственных препаратов[2], проводить внутривенную регидратационную терапию и назначить соответствующее лечение (например, по поводу нарушения электролитного баланса/кетоацидоза/гиперосмолярности), провести повторное определение через 24 часа и далее при наличии клинических показаний. Если ГПН снижается до ≤500 мг/дл или до ≤27,8 ммоль/л, следуйте рекомендациям по снижению ГПН для степени 3. При подтверждении уровня ГПН >500 мг/дл или ≥27,8 ммоль/л, следует окончательно прекратить терапию препаратом Пикрэй.

[1] Уровни ГПН/глюкозы сыворотки крови соответствуют оценке гипергликемии в соответствии с CTCAE версии 4.03. CTCAE = общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений.

[2] Необходимо начать терапию гипогликемическими лекарственными препаратами, например, метформином или сенсибилизаторами инсулина (например, тиазолидиндионами или ингибиторами дипептидилпептидазы-4), а также рассмотреть соответствующую информацию по назначению этих лекарственных препаратов. Метформин применяется на основании данных клинического исследования III фазы в соответствии со следующими рекомендациями: терапия должна начинаться только в дозе 500 мг 1 раз/сутки. По результатам оценки переносимости доза метформина может быть повышена до 500 мг 2 раза/сутки, в дальнейшем 500 мг с завтраком и 1000 мг с ужином, и в дальнейшем, при необходимости, доза может быть повышена до 1000 мг 2 раза/сутки (см. раздел «Особые указания»),

[3] В соответствии с рекомендациями на основании данных клинического исследования III фазы в течение 1-2 дней возможно использование инсулина до разрешения гипергликемии. С учетом короткого периода полувыведения алпелисиба и ожидаемой нормализации уровня глюкозы сыворотки крови после прекращения терапии препаратом Пикрэй не требуется терапия для данного вида гипергликемии.

Сыпь

Таблица 3. Коррекция дозы и ведение пациентов с сыпью

Степень 1,2	Рекомендация[3]

Степень 1 (активное токсическое действие на кожу с поражением <10% площади поверхности кожи (BSA))	Коррекция дозы препарата Пикрэй не требуется. Начать местную терапию глюкокортикостероидными препаратами (ГКС). Оценить необходимость добавления блокаторов H1-гистаминовых рецепторов для купирования симптомов.
Степень 2 (активное токсическое действие на кожу с поражением 10%-30% BSA)	Коррекция дозы препарата Пикрэй не требуется. Начать или усилить местную терапию ГКС или применение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов внутрь. Рассмотреть необходимость терапии ГКС в низких дозах внутрь.
Степень 3 (например, тяжелая сыпь при отсутствии ответа на лекарственную терапию) (активное токсическое поражение >30% BSA)	Временно прервать терапию препаратом Пикрэй. Начать или усилить терапию ГКС местно или внутрь и блокаторами H1-гистаминовых рецепторов. При улучшении состояния до степени ≤1 выраженности сыпи возобновить терапию препаратом Пикрэй в той же дозе в случае первого возникновения сыпи, и в дозе, соответствующей уровню ниже в случае повторного возникновения сыпи.
Степень 4 (например, тяжелый буллезный дерматит, образование пузырей или эксфолиативное поражение кожи) (любая площадь поражения в сочетании с суперинфекцией с в/в назначением антибиотиков; угроза жизни)	Окончательное прекращение терапии препаратом Пикрэй.

[1] Оценка на основе CTCAE версии 5.0 [2] В случае сыпи любой степени выраженности следует рассмотреть вопрос о консультации дерматолога. [3] По данным клинического исследования III фазы, если блокаторы H1-гистаминовых рецепторов начали применяться до появления сыпи, то частота возникновения и степень выраженности сыпи могут быть ниже.

Диарея

Таблица 4. Коррекция дозы и ведение пациентов с диареей

Степень 1	Рекомендация
Степень 1	Коррекция дозу препарата Пикрэй не требуется. Начать соответствующее медикаментозное лечение и наблюдение по клиническим показаниям.
Степень 2	Начать или усилить соответствующее медикаментозное лечение и наблюдение по клиническим показаниям. Временно прервать терапию препаратом Пикрэй до снижения степени выраженности симптома ≤1, затем возобновить терапию препаратом Пикрэй в той же дозе.
Степень 3 и 4	Начать или усилить соответствующее медикаментозное лечение и наблюдение по клиническим показаниям. Временно прервать терапию препаратом Пикрэй до снижения степени выраженности симптома ≤1, затем возобновить терапию препаратом Пикрэй в дозе соответствующей уровню ниже.
[1] Оценка степени выраженности согласно CTCAE версии 5.0.	

Другие варианты токсических реакций

Таблица 5. Коррекция дозы и ведение пациентов с другими токсическими реакциями (за исключением гипергликемии, сыпи и диареи)1

Степень	Рекомендация
Степень 1 или 2	Коррекция дозы препарата Пикрэй не требуется. Начать соответствующую лекарственную терапию и контролировать состояние в соответствии с клиническими показаниями.[2,3]
Степень 3	Временно прервать терапию препаратом Пикрэй до уменьшения выраженности степени ≤1, затем возобновить терапию препаратом Пикрэй в дозе, соответствующей уровню ниже.
Степень 4	Окончательно прекратить терапию препаратом Пикрэй.3

[1] Оценка на основе CTCAE версии 5.0

[2] В случае развития панкреатита степени 2 и 3 прекратить терапию препаратом Пикрэй до снижения выраженности реакции степени ≤1 и возобновить терапию в дозе на 1 уровень ниже. Разрешается только однократное снижение дозы. При возобновлении токсических реакций следует окончательно прекратить терапию препаратом Пикрэй.

[3] В случае повышения общего билирубина до степени 2 временно прервать терапию препаратом Пикрэй до уменьшения выраженности степени <1, а затем возобновить терапию в той же дозе при условии, что симптом разрешился в течение ≤14 дней

или возобновить терапию в дозе, соответствующей уровню ниже, если симптом разрешился за >14 дней.

С рекомендациями по коррекции дозы фулвестранта в случае возникновения токсических реакций, а также с другой значимой информацией по безопасности следует ознакомиться в инструкции по медицинскому применению фулвестранта.

Особые группы пациентов

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести по данным популяционного анализа фармакокинетики.

Вследствие отсутствия опыта применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Пикрэй у пациентов данной категории.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

На основании исследований нарушений функции печени с участием пациентов без злокачественного заболевания с нарушением функции печени установлено, что коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести (классы A, B и C по классификации Чайлд-Пью) не требуется. С рекомендациями по коррекции дозы фулвестранта при нарушении функции печени следует ознакомиться в инструкции по медицинскому применению фулвестранта.

Применение у пациентов в возрасте 18 лет и младше

Данные по применению препарата Пикрэй у пациентов в возрасте 18 лет и младше ограничены, безопасность и эффективность у данной категории пациентов не установлена.

Применение у пациентов в возрасте 65 лет и старше

Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.