

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Келикс®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер – П N015921/01**Торговое название препарата – Келикс®****Международное непатентованное название – доксорубин****Лекарственная форма – концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения****Состав**

1 мл концентрата содержит:

активное вещество: доксорубина гидрохлорид пегилированный липосомальный – 2 мг;вспомогательные вещества: натрия карбамоилметоксиполиэтиленгликольдистеароил-глицерофосфоэтаноламин, фосфатидилхолин, холестерол, аммония сульфат, сахароза, гистидин, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода для инъекций.**Описание**

Полупрозрачная суспензия красного цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - антибиотик.**Код АТХ:** L01DB01.**Фармакологические свойства**Фармакодинамика

Доксорубин – цитотоксический антрациклиновый антибиотик, выделяемый из *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Точный механизм противоопухолевого действия доксорубина не известен. Полагают, что цитотоксический эффект обусловлен его способностью ингибировать синтез ДНК, РНК и белков путем внедрения доксорубина между соседними парами оснований двойной спирали ДНК, что препятствует разворачиванию спирали для последующей репликации.

Препарат представляет собой пегилированную липосомальную форму доксорубицина, длительно циркулирующую в крови и обеспечивающую более высокую концентрацию доксорубицина в опухолевой ткани, чем в нормальных тканях. Липосомы содержат поверхностно-связанные гидрофильные полимеры метоксиполиэтиленгликоля (МПЭГ). Эти линейные группы МПЭГ создают выступающую над поверхностью липосом защитную оболочку, уменьшающую возможность взаимодействия между липидной двухслойной мембраной и компонентами плазмы, что защищает липосомы от распознавания фагоцитарной системой и позволяет удлинить время циркуляции доксорубицина в кровотоке. Пегилированные липосомы имеют также липидную матрицу с низкой проницаемостью и внутреннюю водную буферную систему, что в комбинации позволяет удерживать доксорубицин внутри липосомы во время циркуляции ее в кровотоке. Достаточно малый размер пегилированных липосом (средний диаметр приблизительно 100 нм) позволяет им проникать через дефекты кровеносных сосудов опухоли. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о проникновении пегилированных липосом из кровеносных сосудов и их кумуляции в опухоли.

Фармакокинетика

При внутривенном введении препарата концентрация доксорубицина в плазме и площадь под кривой «концентрация-время», относящиеся преимущественно к пегилированному липосомальному доксорубицину (соответственно от 90 % до 95 % измеренного доксорубицина), существенно выше, чем при введении эквивалентных доз традиционного (непегилированного нелипосомального) доксорубицина.

Фармакокинетический профиль препарата указывает на то, что клиренс доксорубицина из плазмы крови определяется липосомным носителем. Доксорубицин становится доступным только после выхода липосом из сосудистого русла и проникновения их в ткани.

В низких дозах (10-20 мг/м²) препарат демонстрирует линейную фармакокинетику, в более высоких дозах (20-60 мг/м²) – нелинейную. Показатели фармакокинетики при введении в дозе от 10 до 60 мг/м²: клиренс доксорубицина – в среднем 0,030 л/ч/м² (0,008-0,152 л/ч/м²); объем распределения – 1,93 л/м² (0,96-3,85 л/м²); период полувыведения – 73,9 ч (24-231 ч).

Фармакокинетические показатели при нарушении функции печени и гипербилирубинемии незначительно отличаются от фармакокинетических параметров при нормальной концентрации общего билирубина.

Почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-156 мл/мин) не оказывает влияния на фармакокинетические параметры. Нет данных по фармакокинетике препарата у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин.

Возраст пациентов (21-75 лет) не оказывает существенного влияния на фармакокинетические показатели доксорубина.

Показания к применению

- Метастатический рак молочной железы при наличии показаний к терапии антрациклинами, в том числе в случае повышенного риска кардиологических осложнений и при неэффективности терапии таксанами;
- Распространенный рак яичников при неэффективности первой линии химиотерапии препаратами платины;
- Прогрессирующая множественная миелома (в комбинации с бортезомибом) у пациентов, получивших, по крайней мере, одну линию химиотерапии и перенесших трансплантацию костного мозга (ТКМ), или не являющихся кандидатами на ТКМ;
- СПИД-ассоциированная саркома Капоши у пациентов с низким уровнем CD4 (<200 CD4 лимфоцит/мм³) и обширными поражениями кожи и слизистых оболочек или висцеральных органов, кроме саркомы Капоши, поддающейся местному лечению или системному лечению интерфероном альфа. Препарат Келикс® можно применять в качестве первой или второй линии химиотерапии у пациентов со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши, нечувствительных к таким препаратам, как алкалоиды барвинка, блеомицин и стандартный доксорубин (или другим антрациклинам).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- детский возраст до 18 лет;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- Саркома Капоши, поддающаяся местному лечению или системному лечению интерфероном альфа.

С осторожностью

- недостаточность кровообращения;
- предшествующее применение других антрациклинов;
- одновременное применение с препаратами, обладающими цитотоксическим (особенно миелотоксическим) эффектом;
- угнетение костномозгового кроветворения (в т.ч. инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, предшествующая химио- или лучевая терапия), паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным): простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый), подагра (в т.ч. в анамнезе), уратный нефроуролитиаз (в т.ч. в анамнезе), заболевания сердца (кардиотоксическое действие может отмечаться при более низких суммарных дозах), печеночная недостаточность;
- сахарный диабет.

Способ применения и дозы

Внутривенно капельно. Препарат нельзя вводить струйно или в неразведенном виде.

Лечение продолжают до появления признаков прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Препарат Келикс® обладает уникальными фармакокинетическими свойствами и не должен заменяться другими формами доксорубина гидрохлорида.

Лечение препаратом Келикс® должно проводиться только под наблюдением квалифицированного врача-онколога, имеющего опыт проведения цитостатической терапии.

Рак молочной железы или рак яичников

При раке молочной железы и раке яичников препарат вводится внутривенно в дозе 50 мг/м^2 1 раз в 4 недели, до прогрессии болезни и пока сохраняется допустимая переносимость.

При расчетной дозе менее 90 мг концентрат разводят в 250 мл раствора 5 % декстрозы для инфузий; при дозе 90 мг и более – в 500 мл раствора 5 % декстрозы для инфузий.

Для снижения риска развития инфузионных реакций первое введение осуществляют со скоростью не более 1 мг/мин. При отсутствии реакций последующие инфузии можно проводить в течение 60 мин.

Повторное введение препарата пациентам, у которых отмечались инфузионные реакции на предыдущее введение, следует проводить следующим образом: 5 % расчетной дозы вводят медленно в течение 15 мин. При отсутствии реакций введение продолжают с удвоенной скоростью в течение еще 15 мин. При хорошей переносимости инфузию продолжают в течение последующего часа (общее время введения – 90 мин).

Последующие инфузии препарата Келикс® могут быть проведены в течение 60 минут.

Множественная миелома

При лечении множественной миеломы препарат вводят в дозе 30 мг/м^2 на 4-й день трехнедельного цикла в сочетании с бортезомибом ($1,3 \text{ мг/м}^2$ в 1, 4, 8 и 11 дни). Препарат вводится сразу после бортезомиба в течение 1 часа. Проведение терапии показано до тех пор, пока наблюдается эффект от проводимого лечения при его допустимой переносимости.

При расчетной дозе менее 90 мг концентрат разводят в 250 мл 5 % (50 мг/мл) раствора декстрозы для инфузий; при дозе 90 мг и более – в 500 мл 5 % (50 мг/мл) раствора декстрозы для инфузий.

Внутривенный катетер и систему капельного введения между введением бортезомиба и доксорубина следует промыть раствором 5 % декстрозы. При невозможности введения доксорубина и бортезомиба на 4 день цикла их введение можно отложить на 48 ч. Если введение бортезомиба было произведено позже времени, обозначенного схемой терапии, то последующее введение бортезомиба должно осуществляться не ранее, чем через 72 часа после введения последней дозы препарата. Первая инфузия препарата Келикс® может быть назначена в течение 90 минут по схеме:

- 10 мл первые 10 мин
- 20 мл следующие 10 минут
- 40 мл следующие 10 минут
- затем оставшееся количество раствора в течение 60 минут.

В последующем доза препарата Келикс® может быть введена в течение 1 часа. Если отмечается возникновение реакций на проведение инфузии препаратом Келикс®, инфузию останавливают и после исчезновения симптомов назначают препарат Келикс® по следующей схеме:

- 10 мл за первые 10 мин
- 20 мл за следующие 10 мин

- 40 мл за следующие 10 мин
- затем оставшееся количество раствора за 60 минут

Инфузия может вводиться через центральный или периферический венозный катетер.

СПИД-ассоциированная саркома Капоши

Препарат вводится внутривенно в дозе 20 мг/м^2 1 раз каждые 2-3 недели, до прогрессии болезни и пока сохраняется допустимая переносимость. Следует избегать интервалов между дозированием менее 10 дней поскольку в данном случае возможно накопление препарата в организме и повышение его токсичности. Для достижения терапевтического эффекта курс лечения должен составлять 2 – 3 месяца. Лечение следует продолжать для поддержания терапевтического эффекта.

Концентрат разводят в 250 мл 5% раствора декстрозы для инфузий и вводят в виде внутривенных инфузий в течение 30 мин.

Все пациенты.

Если у пациента возникают начальные симптомы или признаки реакции на введение препарата, инфузию немедленно прекращают, осуществляют премедикацию антигистаминными препаратами и/или быстродействующими глюкокортикостероидами и возобновляют инфузию на более медленной скорости.

Нельзя вводить препарат в виде болюсных инъекций или в виде неразведенного раствора. При проведении инфузий рекомендуется объединение раствора препарата Келикс® через крайний порт внутривенной инфузии с водным раствором 5% декстрозы для достижения дальнейшего растворения и уменьшения риска развития тромбозов и возникновения синяков. Инфузия может проводиться через периферическую вену. Препарат Келикс® не должен вводиться внутримышечно или подкожно, нельзя использовать инфузионные системы с встроенными фильтрами.

Для снижения проявлений некоторых побочных эффектов, таких как ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия), стоматит или гематологическая токсичность, доза препарата может быть уменьшена или отменена.

Модификация режима дозирования

Указания по изменению режима дозирования доксорубицина приведены в таблицах ниже. Степени токсичности, приведенные в таблицах, основаны на шкале токсичности Национального института злокачественных новообразований, США.

Таблица 1. Модификация режима дозирования при развитии ладонно-подошвенного синдрома и стоматита

Ладонно-подошвенный синдром	
Степень токсичности после предыдущего введения препарата Келикс®	Коррекция дозы препарата Келикс®
I степень (слабая эритема, отек, или десквамация, не влияющие на повседневную деятельность)	Введение препарата возможно в 4-хнедельный срок от момента предшествующего введения или может быть отложено еще на 1 неделю. Если у пациента ранее отмечалась 3 – 4 степень токсичности, необходимо отложить лечение на 2 недели (подождать дополнительно неделю) и возобновить терапию в уменьшенной на 25 % дозе, соблюдая изначальный 4-хнедельный интервал между введениями.
II степень (эритема, десквамация, отек, влияющие на повседневную физическую активность, но не ограничивающие ее; маленькие волдыри или изъязвления (< 2 см в диаметре))	Отложить лечение на 2 недели или до уменьшения интенсивности токсичности до степени 0-1. Затем лечение можно продолжить в изначальной дозе и в прежнем режиме. Если через 2 недели уменьшения токсичности не отмечается, терапию возобновить в уменьшенной на 25% дозе, соблюдая изначальный интервал между введениями. Если у пациентов ранее отмечалась токсичность 3-4 степени, терапию необходимо возобновить в уменьшенной на 25 % дозе, соблюдая изначальный интервал между введениями.

III степень (волдыри, изъязвления, отеки, мешающие ходьбе или повседневной деятельности, пациент не может носить обычную одежду и обувь)	Отложить лечение на 2 недели до уменьшения интенсивности токсичности до степени 0-1. Если через 2 недели уменьшения токсичности не отмечается, лечение препаратом Келикс® следует прекратить.
IV степень (диффузные или локальные процессы, приводящие к инфекционным осложнениям, постельному режиму или госпитализации)	Отложить лечение на 2 недели или до уменьшения интенсивности токсичности до степени 0-1. Если через 2 недели уменьшения токсичности не отмечается, лечение препаратом Келикс® следует прекратить.

Таблица 2. Модификация режима дозирования при развитии стоматита

Стоматит	
Степень токсичности после предыдущего введения препарата Келикс®	Коррекция дозы препарата Келикс®
I степень (безболезненные язвы, эритема или слабо выраженная болезненность)	Введение препарата возможно в 4-хнедельный срок от момента предшествующего введения или может быть отложено еще на 1 неделю. Если у пациента ранее отмечалась 3 – 4 степень токсичности, необходимо отложить лечение на 2 недели (подождать дополнительно неделю) и возобновить терапию в уменьшенной на 25 % дозе, соблюдая изначальный 4-х недельный интервал между введениями или прекратить лечение по решению врача.
II степень (болезненные эритема, отеки или язвы, но пациент может есть)	Отложить лечение на 2 недели до уменьшения интенсивности токсичности до степени 0-1. Если через 2 недели уменьшения токсичности не отмечается, следует возобновить терапию в редуцированной на 25 % дозе, соблюдая изначальный интервал между введениями или прекратить лечение по

	решению врача.
III степень (болезненные эритема, отеки или язвы, пациент не может есть)	Отложить лечение на 2 недели или до уменьшения интенсивности токсичности до степени 0-1. Если через 2 недели уменьшения токсичности не отмечается, лечение препаратом Келикс® следует прекратить.
IV степень (состояние требует парентерального или энтерального питания)	Отложить лечение на 2 недели или до уменьшения интенсивности токсичности до степени 0-1. Если через 2 недели уменьшения токсичности не отмечается, лечение препаратом Келикс® следует прекратить.

Таблица 3. Модификации режима дозирования при развитии гематологической токсичности (при раке молочной железы, раке яичников)

Гематологическая токсичность			
Степень	Нейтрофилы (в 1 мкл)	Тромбоциты (в 1 мкл)	Изменение режима дозирования
I	1500-1900	75000– 150000	Продолжение терапии без уменьшения дозы
II	1000 –<1500	50000– <75000	При восстановлении числа нейтрофилов до 1500 и более и тромбоцитов до 75000 и более продолжить лечение без уменьшения дозы.
III	500–<1000	25000– <50000	При восстановлении числа нейтрофилов до 1500 и более и тромбоцитов до 75000 и более продолжить лечение без уменьшения дозы.
IV	Менее 500	Менее 25000	При восстановлении числа нейтрофилов до 1500 и более и тромбоцитов до 75000 и более продолжить лечение, уменьшив дозу на 25 %, или продолжить лечение в той же дозе при поддержке колониестимулирующими факторами.

Таблица 4. Модификация режима дозирования при множественной миеломе

Коррекция доз доксорубина и бортезомиба у больных с множественной миеломой		
Состояние пациента	Препарат Келикс®	Бортезомиб
Повышение температуры тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и число нейтрофилов $< 1000/\text{мкл}$	Не вводить препарат в этом цикле, если нежелательная реакция возникает до 4-го дня. Если она наблюдается после 4-го дня, то следующую дозу снизить на 25 %.	Следующую дозу снизить на 25 %
В любой день применения препарата после 1-го дня каждого цикла: Число тромбоцитов $< 25000/\text{мкл}$ Гемоглобин $< 8 \text{ г/дл}$ Число нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$	Не вводить препарат в этом цикле, если нежелательная реакция возникает до 4-го дня. Если она наблюдается после 4-го дня, то следующую дозу снизить на 25 %, если доза бортезомиба снижена из-за гематологической токсичности.*	Не вводить препарат; если в цикле не вводятся 2 или более доз, то в следующих циклах снизить дозу на 25 %.
Негематологическая токсичность 3-4 степени	Не вводить препарат, пока токсичность не уменьшится до < 2 степени; все следующие дозы снизить на 25 %.	Не вводить препарат, пока токсичность не уменьшится до < 2 степени; все следующие дозы снизить на 25 %.
Нейропатическая боль или периферическая нейропатия	Коррекции дозы не требуется	См. инструкцию по применению бортезомиба

* Более подробную информацию о схеме применения бортезомиба и коррекции его дозы см. в инструкции по применению бортезомиба в разделе «Способ применения и дозы».

Если у пациента с множественной миеломой, получающего комбинированную терапию препаратом Келикс® и бортезомибом, развивается ладонно-подошвенный

синдром или стоматит, то дозу препарата следует корректировать, как указано в таблицах 1 и 2 («Модификация режима при развитии ладонно-подошвенного синдрома» и «Модификация режима при развитии стоматита»).

Пациенты с нарушением функции печени.

При содержании билирубина в сыворотке крови от 1,2 до 3 мг/дл расчетную дозу снижают на 25 %. Если содержание билирубина превышает 3,0 мг/дл, расчетную дозу снижают на 50 %. Если пациент хорошо перенес введение этой дозы (без гипербилирубинемии или повышения активности «печеночных» ферментов в сыворотке крови), то следующую дозу повышают до предыдущего уровня (т.е. при снижении дозы на 25 % ее повышают до полной дозы, при снижении дозы на 50 % - повышают до 75 % полной дозы). При хорошей переносимости в последующих циклах дозу можно повысить до полной дозы. Препарат можно назначать пациентам с метастазами в печени с сопутствующей гипербилирубинемией и повышением активности «печеночных» ферментов, до 4 раз превышающих верхнюю границу нормы. Перед введением доксорубина следует провести клинико-лабораторное исследование функции печени, включая определение активности АЛТ/АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции режима дозирования не требуется. Данные о фармакокинетике препарата у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин отсутствуют.

Пациенты со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши и спленэктомией

Поскольку на данный момент нет клинических данных о применении препарата Келикс® для лечения данной группы пациентов, применение препарата Келикс® у данных пациентов не рекомендуется.

Дети

Ограниченные данные по безопасности, полученные в ходе исследований Фазы I свидетельствуют о том, что дозы до 60 мг/м² каждые 4 недели хорошо переносятся в педиатрической практике, тем не менее, эффективность применения препарата Келикс® для лечения пациентов моложе 18 лет не установлена.

Взрослые пациенты

У пациентов в возрасте от 21 до 75 лет значительных различий в фармакокинетике препарата Келикс® не обнаружено.

Правила приготовления и введения раствора для инфузий

Нельзя использовать препарат с признаками выпадения осадка или наличием взвешенных частиц.

При использовании препарата необходимо соблюдать правила работы с противоопухолевыми препаратами. Необходимо использовать перчатки. В случае попадания препарата на кожу или слизистые оболочки немедленно промойте этот участок водой с мылом.

Определите дозу доксорубицина, необходимую для введения. Требуемый объем препарата набирается в стерильный шприц. Все манипуляции следует проводить со строгим соблюдением правил асептики (препарат не содержит консервантов и бактериостатических добавок).

Рекомендуется вводить препарат через боковой порт инфузионной системы, через которую вводят раствор 5 % декстрозы для достижения большего разведения и минимизации риска тромбоза и экстравазации. Инфузию можно проводить в периферическую вену.

Препарат нельзя вводить внутримышечно или подкожно.

НЕЛЬЗЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА КЕЛИКС® ИНФУЗИОННЫЕ СИСТЕМЫ СО ВСТРОЕННЫМ ФИЛЬТРОМ.

Рекомендуется вводить Келикс® немедленно после разведения раствором 5 % декстрозы для инфузий. В случаях, когда это невозможно, приготовленный раствор можно хранить при температуре 2-8 °С и использовать в течение 24 ч.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Келикс® при беременности не рекомендуется. Женщины детородного возраста должны использовать методы контрацепции, если пациентка или ее партнер получают терапию препаратом Келикс® и в течение 6 месяцев после окончания лечения.

Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком, поэтому для предотвращения потенциальных тяжелых реакций младенца на препарат Келикс® женщины должны прекратить кормление грудью в период терапии препаратом Келикс®.

Побочное действие

Данные о нежелательных реакциях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований

Ниже перечислены нежелательные явления, отмеченные в ходе клинических исследований и систематизированные относительно каждой из систем органов в

зависимости от частоты встречаемости, с использованием следующей классификации:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Очень редко ($< 1/10000$), включая единичные случаи.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований применения препарата Келикс® для лечения больных раком молочной железы:

Инфекции и инвазии:

Часто: фарингит, фолликулит, грибковые инфекции, лихорадочные высыпания на коже (не герпетические), инфекции верхних дыхательных путей

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Часто: лейкопения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: парестезия, периферическая нейропатия, приливы

Нечасто: сонливость

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто: слезотечение, затуманенное зрение

Нарушения со стороны сердца:

Часто: желудочковая аритмия

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: одышка, носовое кровотечение

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Очень часто: анорексия

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: тошнота, рвота, стоматит

Часто: изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, боль в ротовой полости

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень часто: алоpecia, ладонно-подошвенный синдром, сыпь

Часто: эритема, сухость кожи, нарушение пигментации, зуд, изменение окраски кожи, буллезная сыпь, дерматит, эритематозная сыпь, поражения ногтей, чешуйчатая кожа

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей:

Часто: судороги ног, боль в костях, мышечная боль

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:

Часто: боль в молочной железе

Общие расстройства и реакции в месте введения:

Очень часто: утомляемость, астения, воспаление слизистых оболочек

Часто: слабость, лихорадка, боль, снижение массы тела, отек, отек в области ног

Клинически значимые отклонения лабораторных показателей (степени III и IV) в данной группе больных раком молочной железы включали повышения концентрации общего билирубина (2,4 %) и активности аспартатаминотрансферазы (1,6 %). Повышение активности аланинаминотрансферазы отмечалось реже (< 1 %). Не отмечалось клинически значимого повышения уровня сывороточного креатинина.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований применения препарата Келикс® для лечения больных раком яичников:

Инфекции и инвазии:

Часто: инфекции, кандидоз слизистой оболочки полости рта, опоясывающий лишай, инфекции мочевыводящих путей, другие инфекции (в т.ч. грибковые инфекции, инфекции нижних дыхательных путей)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень часто: лейкопения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения

Часто: гипохромная анемия

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: парестезия, сонливость, головная боль, головокружение, нейропатия, повышение артериального давления

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: фарингит, одышка, усиление кашля

Часто: фарингит, одышка, усиление кашля

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: стоматит, запор, диарея, тошнота, рвота

Часто: боль в животе, диспепсия, изъязвление полости рта, эзофагит, гастрит, дисфагия, сухость во рту, метеоризм, гингивит, извращение вкуса

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень часто: ладонно-подошвенный синдром, алопеция, сыпь

Часто: сухость кожи, изменение окраски кожи, везикулобуллезная сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, кожные нарушения, макулопапулярная сыпь, потливость, угри, кожные язвы

Нарушения со стороны иммунной системы:

Часто: аллергические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Очень часто: анорексия

Часто: дегидратация, кахексия

Нарушения психики:

Часто: тревога, депрессия, бессонница

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто: конъюнктивит

Нарушения со стороны сердца:

Часто: сердечно-сосудистые расстройства

Нарушения со стороны сосудов:

Часто: вазодилатация

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто: боль в спине, миалгия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Часто: дизурия

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Часто: вагинит

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Очень часто: астения, нарушение со стороны слизистых оболочек

Часто: лихорадка, боль, озноб, боль в грудной клетке, недомогание, периферические отеки.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Часто: снижение массы тела.

Клинически значимые отклонения лабораторных показателей, отмечавшиеся у больных раком яичников в ходе клинических исследований препарата Келикс[®], включали повышение общего билирубина (обычно у больных с метастазами в печени) (5 %) и уровней креатинина сыворотки (5 %). Повышения АСТ отмечались менее часто (< 1 %). Сепсис при лейкопении отмечался нечасто (< 1 %).

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований применения препарата Келикс® для лечения пациентов с множественной миеломой

Инфекции и инвазии:

Часто: простой герпес, опоясывающий лишай, назофарингит, кандидоз полости рта, пневмония, инфекция верхних дыхательных путей

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень часто: анемия, нейтропения, тромбоцитопения

Часто: фебрильная нейтропения, лейкопения, лимфопения

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Очень часто: анорексия

Часто: снижение аппетита, обезвоживание, гиперкалиемия, гипокальциемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия

Нарушения психики:

Часто: тревога, бессонница

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: головная боль, невралгия, периферическая сенсорная нейропатия

Часто: головокружение, дизестезия, дисгевзия, гипестезия, заторможенность, нейропатия, парестезия, периферическая нейропатия, полинейропатия, обмороки

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто: конъюнктивит

Нарушения со стороны сосудов:

Часто: приливы, понижение артериального давления, повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, флебит

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: кашель, одышка, носовое кровотечение, одышка при физической нагрузке

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, стоматит, запор

Часто: боль в животе, диспепсия, боль в верхней части живота, изъязвление полости рта, сухость во рту, дисфагия, афтозный стоматит

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень часто: ладонно-подошвенный синдром, сыпь

Часто: сухость кожи, зуд, папулезная сыпь, аллергический дерматит, эритема, гиперпигментация кожи, петехии, алопеция, медикаментозная сыпь

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто: артралгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, мышечно-скелетная боль в области грудной клетки, мышечно-скелетная боль, миалгия, боль в конечностях

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:

Часто: эритема мошонки

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Очень часто: астения, утомляемость, пирексия

Часто: озноб, гипертермия, гриппоподобное заболевание, недомогание, периферические отеки

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы в крови, повышение активности аспартатаминотрансферазы в крови, повышение концентрации креатинина в крови, снижение фракции выброса, снижение массы тела

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований применения препарата Келикс® для лечения пациентов со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши:

Инфекции и инвазии:

Часто: кандидоз полости рта

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень часто: нейтропения, анемия, лейкопения

Часто: тромбоцитопения

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Часто: анорексия

Нарушения психики:

Часто: спутанность сознания

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головокружение

Нечасто: парестезия.

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто: ретинит.

Нарушения со стороны сосудов:

Часто: вазодилатация

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: одышка

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: тошнота

Часто: диарея, стоматит, рвота, изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в области живота, глоссит, запор, тошнота и рвота

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: алоpecia, сыпь

Нечасто: ладонно-подошвенный синдром

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: астения, лихорадка, острые реакции на инфузию

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Часто: потеря массы тела.

Гематологические токсические явления могут потребовать снижения дозы или приостановки терапии. Следует временно приостановить терапию препаратом Келикс® у пациентов при абсолютном количестве нейтрофилов $< 1000 / \text{мм}^3$ и/или количестве тромбоцитов $< 50000 / \text{мм}^3$. Г-КСФ (или ГМ-КСФ) могут применяться для сопутствующей терапии для поддержания количества форменных элементов при абсолютном количестве нейтрофилов $< 1000 / \text{мм}^3$ в последующих циклах. Респираторные побочные эффекты часто ($\geq 5\%$) отмечались в клинических исследованиях препарата Келикс® и могут быть связаны с оппортунистическими инфекциями в популяции пациентов со СПИД. Оппортунистические инфекции (ОИ) отмечались у пациентов со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши после применения препарата Келикс®, и часто отмечаются у пациентов с обусловленным ВИЧ иммунодефицитом. Наиболее часто отмечавшимися ОИ в клинических исследованиях были кандидоз, цитомегаловирусная инфекция, простой герпес, пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* и комплекс *Mycobacterium avium*.

Клинически значимые лабораторные нарушения часто ($\geq 5\%$) отмечались в клинических исследованиях препарата Келикс®. Они включали повышение активности щелочной фосфатазы и повышение активности АСТ и концентрации билирубина, которые считались связанными с основным заболеванием, а не с приемом препарата

Келикс®. Снижение уровня гемоглобина и числа тромбоцитов отмечались редко (< 5 %). Сепсис, связанный с лейкопенией, отмечался редко (< 1 %). Некоторые из описанных отклонений могли быть связаны с наличием ВИЧ-инфекции, а не приемом препарата Келикс®.

Данные пострегистрационного наблюдения

Нежелательные реакции, отмечавшиеся в ходе постмаркетингового применения препарата Келикс® и систематизированные относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости, с использованием следующей классификации приведены ниже:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Очень редко ($< 1/10000$), включая единичные случаи.

Нарушения со стороны сосудов:

У пациентов со злокачественными опухолями отмечается повышение риска развития тромбозов. У пациентов, принимающих препарат Келикс®, нечасто отмечаются случаи тромбозов и тромбозов вен, а так же эмболии легких.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Серьезные кожные нарушения, включая полиморфную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, отмечались очень редко.

Вторичные новообразования полости рта:

У пациентов при длительном (более одного года) применении препарата Келикс® или у пациентов, получивших суммарную дозу препарата Келикс® более 720 мг/м² очень редко отмечались случаи вторичного рака полости рта.

Передозировка

Симптомы: тяжелая миелосупрессия (преимущественно лейкопения и тромбоцитопения), токсические эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (мукозит).

Лечение острой передозировки у пациентов с тяжелой миелосупрессией должно проводиться в стационаре и включать в себя антибактериальные препараты, переливание гранулоцитарной и тромбоцитарной массы и симптоматическую терапию мукозита.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При совместном применении доксорубина с циклофосфамидом или таксанами у больных с солидными опухолями (включая рак яичников и рак молочной железы) увеличения токсичности не выявлено. Тем не менее, следует учитывать, что препарат Келикс[®], как и другие препараты доксорубина гидрохлорида, может усиливать токсическое действие других противоопухолевых препаратов.

Имеются сообщения об обострении индуцированного циклофосфамидом геморрагического цистита и повышении гепатотоксичности меркаптопурина у пациентов со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши при терапии стандартным доксорубином гидрохлоридом. Следует проявлять осторожность при одновременном применении любых других цитостатиков, особенно миелотоксических агентов.

- Препарат нельзя смешивать с другими растворами, кроме раствора 5 % декстрозы для инфузий.

Особые указания**Инфузионные реакции**

На фоне применения препарата Келикс[®] в основном во время первой инфузии и в результате взаимодействия с другими лекарственными средствами наблюдались анафилактикоидные реакции, приступ удушья, астма, отек лица, расширение сосудов, повышение или снижение артериального давления, крапивница, боль в спине, боль в грудной клетке, озноб, лихорадка, тахикардия, диспепсия, тошнота, головокружение, затруднение дыхания, фарингит, кожная сыпь, зуд кожи, повышенная потливость, судороги (очень редко), а также реакции в месте введения. Временное прекращение инфузии обычно приводит к разрешению данных симптомов без дополнительного лечения. Тем не менее, при введении препарата должны быть подготовлены лекарственные средства с целью проведения симптоматической терапии, предназначенные для купирования инфузионных реакций (эпинефрин, антигистаминные средства, противосудорожные средства, глюкокортикостероиды и др. ЛС для оказания неотложной медицинской помощи). Практически у всех пациентов, получавших препарат Келикс[®], терапия может быть возобновлена после разрешения всех симптомов без рецидива.

При появлении симптомов инфузионной реакции следует немедленно прекратить инфузию и провести симптоматическую терапию (антигистаминные препараты и/или глюкокортикостероиды короткого действия). Возобновление инфузии возможно после полного купирования всех симптомов с уменьшением скорости введения доксорубина. Инфузионные реакции редко повторяются после проведения первого цикла терапии препаратом.

Стоматит

Стоматит отмечался у пациентов, получавших непрерывные инфузии стандартного доксорубина гидрохлорида и часто отмечался у пациентов, получавших препарат Келикс[®], это не препятствовало завершению терапии пациентами. Коррекции дозы обычно не требуется, за исключением случаев, когда стоматит приводит к невозможности приема пищи пациентом. В данном случае возможно продление интервалов между введениями препаратов на 1-2 недели или снижение дозы.

Ладонно-подошвенный синдром характеризуется болезненными макулярными кожными высыпаниями красноватого цвета. У пациентов, отмечающих данное явление, оно обычно наблюдается после двух-трех циклов терапии. У большинства пациентов состояние проходит в течение одной-двух недель при терапии глюкокортикостероидами или без нее. Для профилактики и лечения этого синдрома применяют пиридоксин в дозе 50-150 мг/сут. Другие методы лечения и профилактики ладонно-подошвенного синдрома начинают через 4-7 дней после введения препарата. Для профилактики этого синдрома следует содержать руки и ноги в прохладном состоянии (ванночки для кистей и стоп и ванны для тела с пониженной температурой воды, плавание в прохладной воде); также следует избегать излишнего воздействия теплой/горячей воды и стараться не носить плотно облегающие носки, перчатки, тесную обувь, чтобы не нарушать кровообращение в ногах и руках.

Состояние, вероятно, связано с дозой и схемой применения и может быть снижено за счет увеличения интервала введения препарата на 1-2 недели или снижения дозы. Тем не менее, данная реакция у некоторых пациентов может быть тяжелой и изнуряющей и может потребовать отмены препарата.

При появлении симптомов экстравазального попадания препарата (жжение, покраснение) немедленно прекращают инфузию и обкладывают льдом место введения на 30 мин. Введение препарата продолжают в другую вену.

Повторные кожные реакции, связанные с предшествующей лучевой терапией, редко отмечались при применении препарата Келикс®.

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений

Кардиотоксичность

Всем пациентам, получающим терапию препаратом, рекомендуется проводить контроль ЭКГ. Преходящие изменения на ЭКГ, такие как уплощение зубца Т, снижение сегмента ST и клинически малозначимые нарушения ритма не являются обязательными показаниями к отмене доксорубина. Специфическим проявлением кардиотоксического действия является снижение вольтажа комплекса QRS. При возникновении такого изменения, следует рассмотреть возможность проведения биопсии миокарда как наиболее специфического теста для диагностики повреждения сердечной мышцы, вызванного антрациклинами.

Методы измерения фракции выброса левого желудочка – ЭхоКГ и являющееся предпочтительным MUGA-сканирование (многофазная ангиография) – относятся к более специфичным методам контроля состояния функции сердца по сравнению с ЭКГ. Именно эти методы следует использовать перед началом и во время проведения терапии препаратом. Измерение фракции выброса левого желудочка является обязательным при каждом последующем введении препарата при суммарной дозе препарата, превышающей 450 мг/м².

При подозрении на кардиомиопатию, т.е. при снижении фракции выброса левого желудочка по сравнению с этим показателем до начала лечения и/или при прогностически значимом снижении данного показателя (менее 45 %) следует провести биопсию миокарда.

Перечисленные методы исследования для выявления возможного отрицательного воздействия терапии антрациклинами на сердечную деятельность рекомендуется применять в следующей последовательности: ЭКГ-контроль, измерение фракции выброса левого желудочка, биопсия миокарда.

Если по результатам обследования можно предположить повреждение миокарда, связанное с терапией препаратом, следует провести тщательную оценку соотношения предполагаемой пользы от продолжения применения препарата и риска развития кардиотоксичности.

Застойная сердечная недостаточность вследствие кардиомиопатии может развиваться неожиданно, без предшествующих изменений на ЭКГ, а также может появиться через несколько недель после прекращения терапии.

Пациентам с кардиологическими заболеваниями, *требующими соответствующей терапии*, применение препарата возможно только в случае, когда польза от применения препарата превышает риск для пациента.

При расчете кумулятивной дозы доксорубина следует принимать в расчет любое предшествующее или сопутствующее применение кардиотоксических препаратов (другие антрациклины/антрахиноны или фторурацил).

Миелосупрессия

Во время терапии доксорубином следует регулярно и как минимум перед каждым введением препарата контролировать картину периферической крови с обязательным подсчетом числа клеток.

Миелосупрессия, сопровождающаяся анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией и, в редких случаях, фебрильной нейтропенией, отмечались у пациентов, получавших препарат Келикс®. Стойкая выраженная миелосупрессия может привести к развитию суперинфекции или кровотечения.

Вторичные гематологические злокачественные новообразования

У пациентов, получавших комбинированную химиотерапию, включающую доксорубин, (как и при применении других ДНК-связывающих противоопухолевых препаратов) отмечались случаи развития вторичного острого миелобластного лейкоза и миелодиспластического синдрома, в связи с чем таким пациентам рекомендуется периодически проводить контроль гематологических показателей.

Сахарный диабет

При применении препарата у больных сахарным диабетом следует учитывать, что препарат содержит сахарозу, и что препарат вводят вместе с 5 % раствором декстрозы.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у пациентов в возрасте до 18 лет до конца не изучены.

Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения, а также в течение 6 месяцев после его отмены должны использовать надежные методы контрацепции.

Вторичный рак полости рта

Очень редкие случаи вторичного рака полости рта были зарегистрированы у пациентов при долгосрочном (более одного года) лечении препаратом Келикс® или у тех, кто получает совокупные дозы препарата, превышающие 720 мг/м². Случаи вторичного рака полости рта были диагностированы как во время лечения, так и в течение 6 лет после приема последней дозы. Пациенты должны регулярно проходить осмотр на наличие изъязвлений в полости рта или любого дискомфорта, который может свидетельствовать о вторичном раке полости рта.

Фармацевтическое взаимодействие

Присутствие в инфузионном растворе бактериостатических добавок, таких как бензиловый спирт, может вызвать осаждение препарата.

Препарат Келикс® должен применяться под наблюдением врача, имеющего опыт проведения цитостатической терапии.

Поскольку препарат Келикс® обладает особыми фармакокинетическими свойствами, не следует проводить чередующиеся циклы терапии препаратом Келикс® и традиционным доксорубицином.

Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами

Хотя препарат напрямую не влияет на способность к вождению автомобиля, тем не менее, у некоторых пациентов может отмечаться головокружение, сонливость. Поэтому в период лечения данным пациентам необходимо воздерживаться от вождения автомобиля и управления механизмами.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 2 мг/мл.

По 20 мг/10 мл или по 50 мг/25 мл во флаконах.

По 1 или по 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре 2-8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

20 месяцев.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:

Бен Венью Лабораториз Инк., США, Носфилд Роуд, 300, Бедфорд, Огайо 44146.

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:

Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия, Беерсе, 2340, Турнхаутсевер, 30.

Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2.

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон»



Мадуар В.В.