

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Келикс®

концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 2 мг/мл

Бен Венью Лабораториз Инк., США

ТТИ Биофарм Компани Лимитед, Тайвань, Китайская Республика

Изменение № 3

Дата внесения Изменения « ____ » **22.07.16** 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания <u>Инфузионные реакции</u> 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 подго-	Особые указания <u>Инфузионные реакции</u> 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 подго-

Старая редакция	Новая редакция
товлены 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.	товлены 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.
<u>Стоматит</u> 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	<u>Стоматит</u> 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

Старая редакция	Новая редакция
1-2 недели или снижение дозы. <u>Ладонно-подошвенный синдром</u> 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 глюкокортикоستيоидами 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 <u>экстравазального</u>	1-2 недели или снижение дозы. <u>Ладонно-подошвенный синдром</u> 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 глюкокортикоستيоидами 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: 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 <u>экстравазального попадания препарата</u> (жжение, покраснение) немедленно прекращают инфу-

Старая редакция	Новая редакция
ного 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®. <u>Риск развития сердечно-сосудистых осложнений</u> <u>Кардиотоксичность</u> 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 <u>кардиотоксического</u> 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 (многовходная ангиография) – относятся к более специфичным методам контроля состояния функции сердца по срав-	зию 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®. <u>Риск развития сердечно-сосудистых осложнений</u> <u>Кардиотоксичность</u> 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 <u>кардиотоксического</u> 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 (многовходная ангиография) – относятся к более специфичным методам контроля состояния функции сердца по сравнению с ЭКГ. Именно эти методы следует использовать перед началом и во время

Старая редакция	Новая редакция
нению 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 по-	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.

Старая редакция	Новая редакция
явиться через несколько недель после прекращения терапии. Пациентам с кардиологическими заболеваниями, <i>требующими соответствующей терапии</i>, применение препарата возможно только в случае, когда польза от применения препарата превышает риск для пациента. При расчете кумулятивной дозы доксорубицина следует принимать в расчет любое предшествующее или сопутствующее применение кардиотоксических препаратов (другие антрациклины/антрахиноны или фторурацил). <u>Миелосупрессия</u> Во время терапии доксорубицином 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. <u>Вторичные гематологические злокачественные новообразования</u> У пациентов, получавших комбинированную химиотерапию, включающую доксорубицин, (как и при применении других ДНК-связывающих противоопухолевых	Пациентам с кардиологическими заболеваниями, <i>требующими соответствующей терапии</i>, применение препарата возможно только в случае, когда польза от применения препарата превышает риск для пациента. При расчете кумулятивной дозы доксорубицина следует принимать в расчет любое предшествующее или сопутствующее применение кардиотоксических препаратов (другие антрациклины/антрахиноны или фторурацил). <u>Миелосупрессия</u> Во время терапии доксорубицином 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. <u>Вторичные гематологические злокачественные новообразования</u> У пациентов, получавших комбинированную химиотерапию, включающую доксорубицин, (как и при применении других ДНК-связывающих противоопухолевых препаратов) отмечались случаи развития вторичного острого миелобластного лей-

Старая редакция	Новая редакция
препаратов) отмечались случаи развития вторичного острого миелобластного лейкоза и миелодиспластического синдрома, в связи с чем таким пациентам рекомендуется периодически проводить контроль гематологических показателей.	коза и миелодиспластического синдрома, в связи с чем таким пациентам рекомендуется периодически проводить контроль гематологических показателей.
<u>Сахарный диабет</u>	<u>Сахарный диабет</u>
При применении препарата у больных сахарным диабетом следует учитывать, что препарат содержит сахарозу, и что препарат вводят вместе с 5 % раствором декстрозы.	При применении препарата у больных сахарным диабетом следует учитывать, что препарат содержит сахарозу, и что препарат вводят вместе с 5 % раствором декстрозы.
<u>Дети</u>	<u>Дети</u>
Безопасность и эффективность применения препарата у пациентов в возрасте до 18 лет до конца не изучены.	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.	Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения, а также в течение 6 месяцев после его отмены должны использовать надежные методы контрацепции.
<u>Вторичный рак полости рта</u>	<u>Вторичный рак полости рта</u>
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, ко-	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.

Старая редакция	Новая редакция
торый может свидетельствовать о вторичном раке полости рта. <u>Фармацевтическое взаимодействие</u> 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 особенными фармакокинетическими свойствами, не следует проводить чередующиеся циклы терапии препаратом Келикс® и традиционным доксорубицином.	<u>Фармацевтическое взаимодействие</u> 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 особенными фармакокинетическими свойствами, не следует проводить чередующиеся циклы терапии препаратом Келикс® и традиционным доксорубицином.

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон»



Абрикосова Ю.Е.