

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Келикс®

концентрат для приготовления раствора для инфузий, 2 мг/мл
ТТИ Биофарм Компани Лимитед, Тайвань, Китайская Республика
ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А, Италия

Изменение № 6

200821

Дата внесения Изменения «___» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Рак молочной железы или рак яичников</u> При раке молочной железы и раке яичников препарат вводится внутривенно в дозе 50 мг/м² 1 раз в 4 недели, до прогрессии болезни и пока сохраняется допустимая переносимость.	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. <u>Рак молочной железы или рак яичников</u> При раке молочной железы и раке яичников препарат вводится внутривенно в дозе 50 мг/м² 1 раз в 4 недели, до прогрессии болезни и пока сохраняется допустимая переносимость.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<u>Множественная миелома</u>	<u>Множественная миелома</u>
При лечении множественной миеломы препарат вводят в дозе 30 мг/м² на 4-й день трехнедельного цикла в сочетании с бортезомибом (1,3 мг/м² 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.	При лечении множественной миеломы препарат вводят в дозе 30 мг/м² на 4-й день трехнедельного цикла в сочетании с бортезомибом (1,3 мг/м² 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.

Старая редакция	Новая редакция
Внутривенный катетер и систему капельного введения между введением бортезомиба и доксорубицина следует промыть раствором 5 % декстрозы. При невозможности введения доксорубицина 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. <u>СПИД-ассоциированная саркома Капоши</u>	Внутривенный катетер и систему капельного введения между введением бортезомиба и доксорубицина следует промыть раствором 5 % декстрозы. При невозможности введения доксорубицина 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. <u>СПИД-ассоциированная саркома Капоши</u>

Старая редакция	Новая редакция
Препарат вводится внутривенно в дозе 20 мг/м² 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. <u>Все пациенты.</u> 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	Препарат вводится внутривенно в дозе 20 мг/м² 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. <u>Все пациенты.</u> 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. Препарат нельзя вводить струйно или в виде неразведенной суспензии. При проведении инфузий рекомендуется подключение инфузионной системы с препаратом Келикс® через боковой порт инфузионной системы с водным раствором 5% декстрозы для достижения большего разведения и уменьшения риска развития тромбозов и экстравазации. Инфузия может проводиться через периферическую вену. Препарат Келикс® не должен вводиться внутримышечно или подкожно, нельзя

Старая редакция	Новая редакция												
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. <u>Модификация режима дозирования</u> Указания по изменению режима дозирования доксорубина приведены в таблицах ниже. Степени токсичности, приведенные в таблицах, основаны на шкале токсичности Национального института злокачественных новообразований, США.	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. <u>Модификация режима дозирования</u> Указания по изменению режима дозирования доксорубина 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	Таблица 1. Модификация режима дозирования при развитии ладонно-подошвенного синдрома и стоматита												
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Ладонно-подошвенный синдром</th></tr> <tr> <th>Степень токсичности после предыдущего введения препарата Келикс®</th><th>Коррекция дозы препарата Келикс®</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I степень (слабая эритема, отек, или десквамация, не влияющие на повседневную деятельность)</td><td>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</td></tr> </tbody> </table>	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	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Ладонно-подошвенный синдром</th></tr> <tr> <th>Степень токсичности после предыдущего введения препарата Келикс®</th><th>Коррекция дозы препарата Келикс®</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I степень (слабая эритема, отек, или десквамация, не влияющие на повседневную деятельность)</td><td>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</td></tr> </tbody> </table>	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
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												
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												

Старая редакция		Новая редакция	
	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.		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	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

Старая редакция		Новая редакция	
	отмечалась токсичность 3-4 степени, терапию необходимо возобновить в уменьшенной на 25% дозе, соблюдая изначальный интервал между введениями.		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.	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.	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	

Старая редакция		Новая редакция	
Таблица 2. Модификация режима дозирования при развитии стоматита		Степень токсичности после введения Келикс®	Коррекция дозы препарата Келикс®
Стоматит		I степень (слабая эритема, отек, или десквамация, не влияющие на повседневную деятельность)	Введение препарата возможно в 4-хнедельный срок от момента предшествующе го 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.
Степень токсичности после введения 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 предшествующе го 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.
II степень (болезненные эритема, отеки или язвы,	Отложить лечение на 2 недели до		

Старая редакция		Новая редакция	
но пациент может есть)	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.		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.	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	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

Старая редакция		Новая редакция	
	уменьшения токсичности не отмечается, лечение препаратом Келикс® следует прекратить.		препаратом Келикс® следует прекратить.

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

Гематологическая токсичность			
Сте- пень	Ней- тро- филы (в 1 мкл)	Тром- боциты (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

Старая редакция				Новая редакция			
			75000 и более продолжить лечение, уменьшив дозу на 25 %, или продолжить лечение в той же дозе при поддержке колониестимулирующими факторами.				25 %, или продолжить лечение в той же дозе при поддержке колониестимулирующими факторами.
Таблица 4. Модификация режима дозирования при множественной миеломе				Таблица 4. Модификация режима дозирования при множественной миеломе			
Коррекция доз доксорубина и бортезомиба у больных с множественной миеломой				Коррекция доз доксорубина и бортезомиба у больных с множественной миеломой			
Состояние пациента	Препарат Келикс®	Бортезомиб		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 %		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	Не вводить препарат; если в цикле не вводятся 2 или более доз, то в следующих циклах снизить дозу 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 гематологическ	Не вводить препарат; если в цикле не вводятся 2 или более доз, то в следующих циклах снизить дозу на 25 %.	

Старая редакция			Новая редакция		
< 500/мкл	бортезомиба снижена из-за гематологической токсичности.*			ой токсичности.*	
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 %.	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	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

* 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

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Пациенты с нарушением функции почек</u> Коррекции режима дозирования не требуется. Данные о фармакокинетике препарата у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин отсутствуют. <u>Пациенты со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши и спленэктомией</u> Поскольку на данный момент нет клинических данных о применении препарата Келикс® для лечения данной группы пациентов, применение препарата Келикс® у данных пациентов не рекомендуется.	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. <u>Пациенты с нарушением функции почек</u> Коррекции режима дозирования не требуется. Данные о фармакокинетике препарата у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин отсутствуют. <u>Пациенты со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши и спленэктомией</u> Поскольку на данный момент нет клинических данных о применении препарата Келикс® для лечения данной группы пациентов, применение препарата Келикс® у данных пациентов не рекомендуется. <u>Дети</u> Ограниченные данные по безопасности, полученные в ходе исследований Фазы I

Старая редакция	Новая редакция
<u>Дети</u> 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. <u>Взрослые пациенты</u> У пациентов в возрасте от 21 до 75 лет значительных различий в фармакокинетике препарата Келикс® не обнаружено. <u>Правила приготовления и введения раствора для инфузий</u> 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 доксорубина, 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	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. <u>Взрослые пациенты</u> У пациентов в возрасте от 21 до 75 лет значительных различий в фармакокинетике препарата Келикс® не обнаружено. <u>Правила приготовления и введения раствора для инфузий</u> 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 доксорубина, 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
Побочное действие <u>Данные о нежелательных реакциях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований</u> 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. <u>Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований применения препарата Келикс® для лечения больных раком молочной железы:</u>	Побочное действие <u>Данные о нежелательных реакциях, наблюдавшихся в ходе клинических исследований</u> 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. <u>Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований применения препарата Келикс® для лечения больных раком молочной железы:</u>

Старая редакция	Новая редакция
<i>Инфекции и инвазии:</i> Часто: фарингит, фолликулит, грибковые инфекции, лихорадочные высыпания на коже (не герпетические), инфекции верхних дыхательных путей <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i> Часто: лейкопения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> Часто: парестезия, периферическая нейропатия, приливы Нечасто: сонливость <i>Нарушения со стороны органа зрения:</i> Часто: слезотечение, затуманенное зрение <i>Нарушения со стороны сердца:</i> Часто: желудочковая аритмия <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i> Часто: одышка, носовое кровотечение <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i> Очень часто: анорексия <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> Очень часто: тошнота, рвота, стоматит Часто: изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, боль в ротовой полости <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Очень часто: алоpecia, ладонно-подошвенный синдром, сыпь Часто: эритема, сухость кожи, нарушение пигментации, зуд, изменение окраски кожи,	<i>Инфекции и инвазии:</i> Часто: фарингит, фолликулит, грибковые инфекции, лихорадочные высыпания на коже (не герпетические), инфекции верхних дыхательных путей <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i> Часто: лейкопения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> Часто: парестезия, периферическая нейропатия, приливы Нечасто: сонливость <i>Нарушения со стороны органа зрения:</i> Часто: слезотечение, затуманенное зрение <i>Нарушения со стороны сердца:</i> Часто: желудочковая аритмия <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i> Часто: одышка, носовое кровотечение <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i> Очень часто: анорексия <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> Очень часто: тошнота, рвота, стоматит Часто: изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, боль в ротовой полости <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Очень часто: алоpecia, ладонно-подошвенный синдром, сыпь Часто: эритема, сухость кожи, нарушение пигментации, зуд, изменение окраски кожи,

Старая редакция	Новая редакция
буллезная сыпь, дерматит, эритематозная сыпь, поражения ногтей, чешуйчатая кожа <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей:</i> Часто: судороги ног, боль в костях, мышечная боль <i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:</i> Часто: боль в молочной железе <i>Общие расстройства и реакции в месте введения:</i> 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 . <u>Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований применения препарата Келикс® для лечения больных раком яичников:</u> <i>Инфекции и инвазии:</i> Часто: инфекции, кандидоз слизистой оболочки полости рта, опоясывающий лишай, инфекции мочевыводящих путей, другие инфекции (в т.ч. грибковые	буллезная сыпь, дерматит, эритематозная сыпь, поражения ногтей, чешуйчатая кожа <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей:</i> Часто: судороги ног, боль в костях, мышечная боль <i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:</i> Часто: боль в молочной железе <i>Общие расстройства и реакции в месте введения:</i> 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 . <u>Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований применения препарата Келикс® для лечения больных раком яичников:</u> <i>Инфекции и инвазии:</i> Часто: инфекции, кандидоз слизистой оболочки полости рта, опоясывающий лишай, инфекции мочевыводящих путей, другие инфекции (в т.ч. грибковые

Старая редакция	Новая редакция
инфекции, инфекции нижних дыхательных путей) <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i> Очень часто: лейкопения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения Часто: гипохромная анемия <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> Часто: парестезия, сонливость, головная боль, головокружение, нейропатия, повышение артериального давления <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i> Часто: фарингит, одышка, усиление кашля <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> 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 <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Очень часто: ладонно-подошвенный синдром, алоpecia, сыпь Часто: сухость кожи, изменение окраски кожи, везикулобуллезная сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, кожные нарушения, макулопапулярная сыпь, потливость, угри, кожные язвы <i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> Часто: аллергические реакции. <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i>	инфекции, инфекции нижних дыхательных путей) <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i> Очень часто: лейкопения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения Часто: гипохромная анемия <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> Часто: парестезия, сонливость, головная боль, головокружение, нейропатия, повышение артериального давления <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i> Часто: фарингит, одышка, усиление кашля <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> 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 <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Очень часто: ладонно-подошвенный синдром, алоpecia, сыпь Часто: сухость кожи, изменение окраски кожи, везикулобуллезная сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, кожные нарушения, макулопапулярная сыпь, потливость, угри, кожные язвы <i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> Часто: аллергические реакции. <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i>

Старая редакция	Новая редакция
Очень часто: анорексия Часто: дегидратация, кахексия <i>Нарушения психики:</i> Часто: тревога, депрессия, бессонница <i>Нарушения со стороны органа зрения:</i> Часто: конъюнктивит <i>Нарушения со стороны сердца:</i> Часто: сердечно-сосудистые расстройства <i>Нарушения со стороны сосудов:</i> Часто: вазодилатация <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> Часто: боль в спине, миалгия <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i> Часто: дизурия <i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:</i> Часто: вагинит <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i> Очень часто: астения, нарушение со стороны слизистых оболочек Часто: лихорадка, боль, озноб, боль в грудной клетке, недомогание, периферические отеки. <i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:</i> 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 %).	Очень часто: анорексия Часто: дегидратация, кахексия <i>Нарушения психики:</i> Часто: тревога, депрессия, бессонница <i>Нарушения со стороны органа зрения:</i> Часто: конъюнктивит <i>Нарушения со стороны сердца:</i> Часто: сердечно-сосудистые расстройства <i>Нарушения со стороны сосудов:</i> Часто: вазодилатация <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> Часто: боль в спине, миалгия <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i> Часто: дизурия <i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:</i> Часто: вагинит <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i> Очень часто: астения, нарушение со стороны слизистых оболочек Часто: лихорадка, боль, озноб, боль в грудной клетке, недомогание, периферические отеки. <i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:</i> 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 %).

Старая редакция	Новая редакция
Повышения АСТ отмечались менее часто (< 1 %). Сепсис при лейкопении отмечался нечасто (< 1 %). <u>Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований применения препарата Келикс® для лечения пациентов с множественной миеломой</u> <i>Инфекции и инвазии:</i> Часто: простой герпес, опоясывающий лишай, назофарингит, кандидоз полости рта, пневмония, инфекция верхних дыхательных путей <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i> Очень часто: анемия, нейтропения, тромбоцитопения Часто: фебрильная нейтропения, лейкопения, лимфопения <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i> Очень часто: анорексия Часто: снижение аппетита, обезвоживание, гиперкалиемия, гипокальциемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия <i>Нарушения психики:</i> Часто: тревога, бессонница <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> Очень часто: головная боль, невралгия, периферическая сенсорная нейропатия Часто: головокружение, дизестезия, дисгевзия, гипестезия, заторможенность, нейропатия, парестезия, периферическая нейропатия, полинейропатия, обмороки <i>Нарушения со стороны органа зрения:</i> Часто: конъюнктивит	Повышения АСТ отмечались менее часто (< 1 %). Сепсис при лейкопении отмечался нечасто (< 1 %). <u>Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований применения препарата Келикс® для лечения пациентов с множественной миеломой</u> <i>Инфекции и инвазии:</i> Часто: простой герпес, опоясывающий лишай, назофарингит, кандидоз полости рта, пневмония, инфекция верхних дыхательных путей <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i> Очень часто: анемия, нейтропения, тромбоцитопения Часто: фебрильная нейтропения, лейкопения, лимфопения <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i> Очень часто: анорексия Часто: снижение аппетита, обезвоживание, гиперкалиемия, гипокальциемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия <i>Нарушения психики:</i> Часто: тревога, бессонница <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> Очень часто: головная боль, невралгия, периферическая сенсорная нейропатия Часто: головокружение, дизестезия, дисгевзия, гипестезия, заторможенность, нейропатия, парестезия, периферическая нейропатия, полинейропатия, обмороки <i>Нарушения со стороны органа зрения:</i> Часто: конъюнктивит

Старая редакция	Новая редакция
<i>Нарушения со стороны сосудов:</i> Часто: приливы, понижение артериального давления, повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, флебит <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i> Часто: кашель, одышка, носовое кровотечение, одышка при физической нагрузке <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> 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 <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Очень часто: ладонно-подошвенный синдром, сыпь Часто: сухость кожи, зуд, папулезная сыпь, аллергический дерматит, эритема, гиперпигментация кожи, петехии, алоpecia, медикаментозная сыпь <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> Часто: артралгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, мышечно-скелетная боль в области грудной клетки, мышечно-скелетная боль, миалгия, боль в конечностях <i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:</i> Часто: эритема мошонки	<i>Нарушения со стороны сосудов:</i> Часто: приливы, понижение артериального давления, повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, флебит <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i> Часто: кашель, одышка, носовое кровотечение, одышка при физической нагрузке <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> 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 <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Очень часто: ладонно-подошвенный синдром, сыпь Часто: сухость кожи, зуд, папулезная сыпь, аллергический дерматит, эритема, гиперпигментация кожи, петехии, алоpecia, медикаментозная сыпь <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> Часто: артралгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, мышечно-скелетная боль в области грудной клетки, мышечно-скелетная боль, миалгия, боль в конечностях <i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:</i> Часто: эритема мошонки

Старая редакция	Новая редакция
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i> Очень часто: астения, утомляемость, пирексия Часто: озноб, гипертермия, гриппоподобное заболевание, недомогание, периферические отеки <i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:</i> Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы в крови, повышение активности аспартатаминотрансферазы в крови, повышение концентрации креатинина в крови, снижение фракции выброса, снижение массы тела <u>Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований применения препарата Келикс® для лечения пациентов со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши:</u> <i>Инфекции и инвазии:</i> Часто: кандидоз полости рта <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i> Очень часто: нейтропения, анемия, лейкопения Часто: тромбоцитопения <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i> Часто: анорексия <i>Нарушения психики:</i> Часто: спутанность сознания <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> Часто: головокружение Нечасто: парестезия. <i>Нарушения со стороны органа зрения:</i>	<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i> Очень часто: астения, утомляемость, пирексия Часто: озноб, гипертермия, гриппоподобное заболевание, недомогание, периферические отеки <i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:</i> Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы в крови, повышение активности аспартатаминотрансферазы в крови, повышение концентрации креатинина в крови, снижение фракции выброса, снижение массы тела <u>Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований применения препарата Келикс® для лечения пациентов со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши:</u> <i>Инфекции и инвазии:</i> Часто: кандидоз полости рта <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i> Очень часто: нейтропения, анемия, лейкопения Часто: тромбоцитопения <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i> Часто: анорексия <i>Нарушения психики:</i> Часто: спутанность сознания <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> Часто: головокружение Нечасто: парестезия. <i>Нарушения со стороны органа зрения:</i>

Старая редакция	Новая редакция
Часто: ретинит. <i>Нарушения со стороны сосудов:</i> Часто: вазодилатация <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i> Часто: одышка <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> Очень часто: тошнота Часто: диарея, стоматит, рвота, изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в области живота, глоссит, запор, тошнота и рвота <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Часто: алоpecia, сыпь Нечасто: ладонно-подошвенный синдром <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i> Часто: астения, лихорадка, острые реакции на инфузию <i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:</i> 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	Часто: ретинит. <i>Нарушения со стороны сосудов:</i> Часто: вазодилатация <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i> Часто: одышка <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> Очень часто: тошнота Часто: диарея, стоматит, рвота, изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в области живота, глоссит, запор, тошнота и рвота <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Часто: алоpecia, сыпь Нечасто: ладонно-подошвенный синдром <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i> Часто: астения, лихорадка, острые реакции на инфузию <i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
< 1000 /мм³ 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 <i>Pneumocystis carinii</i> и комплекс <i>mycobacterium avium</i>. 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®. <u>Данные пострегистрационного наблюдения</u> Нежелательные реакции, отмечавшиеся в ходе постмаркетингового применения	< 1000 /мм³ 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 <i>Pneumocystis carinii</i> и комплекс <i>mycobacterium avium</i>. 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®. <u>Данные пострегистрационного наблюдения</u> Нежелательные реакции, отмечавшиеся в ходе пострегистрационного применения

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>Нарушения со стороны сосудов:</i> У пациентов со злокачественными опухолями отмечается повышение риска развития тромбоза. У пациентов, принимающих препарат Келикс®, нечасто отмечаются случаи тромбоза и тромбоза вен, а также эмболии легких. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Серьезные кожные нарушения, включая полиморфную эритему, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лихеноидный кератоз, отмечались очень редко. <i>Вторичные новообразования полости рта:</i> 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.	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. <i>Нарушения со стороны сосудов:</i> У пациентов со злокачественными опухолями отмечается повышение риска развития тромбоза. У пациентов, принимающих препарат Келикс®, нечасто отмечаются случаи тромбоза и тромбоза вен, а также эмболии легких. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Серьезные кожные нарушения, включая полиморфную эритему, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лихеноидный кератоз, отмечались очень редко. <i>Вторичные новообразования полости рта:</i> 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. <i>Вторичный острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром</i> У пациентов, получавших комбинированное лечение с доксорубицином, редко

Старая редакция	Новая редакция
	отмечались вторичный острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром.

Специалист отдела регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон»



Холодилова Т.А.