

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және әлеуметтік
даму министрлігі Медициналық
және фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы «20» маусым
№ N002467 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық**

Келикс®

Саудалық атауы

Келикс®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Доксорубицин

Дәрілік түрі

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат, 2 мг/мл

Құрамы

1 мл препараттың құрамында

белсенді зат - 2.00 мг доксорубицин гидрохлориді (1.87 мг доксорубицинге баламалы),

қосымша заттар: N-(карбонил-метоксиполиэтиленгликоль 2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтанолламиннің натрий тұзы (MPEG-DSPE), соялық толық гидрогенизирленген фосфатидилхолин (HSPC), холестерин, аммоний сульфаты, сахароза, гистидин, хлорлы сутек қышқылы немесе натрий гидроксиді, инъекцияға арналған су.

Сипаттамасы

Жартылай мөлдір қызыл түсті суспензия.

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар. Ісікке қарсы антибиотиктер. Антрациклиндер. Доксорубицин.

АТХ коды L01DB01

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Келикс® қан айналымында ұзақ болатын доксорубицин гидрохлоридінің пегиліріленген липосомалық түрі болып табылады.

Липосомалардың құрамында метоксиполиэтиленгликольдің (МПЭГ) беткейлік байланысқан гидрофильді полимерлері болады. МПЭГ бұл тізбекті топтары липосомалардың бетіне шығып тұратын, липидтің екіқабатты жарғақшасы мен плазма компоненттері арасындағы өзара әрекеттесу мүмкіндігін азайтатын қорғағыш қабықшасын қалыптастырады, бұл Келикс[®] препаратының қан ағымында айналыста болу уақытын ұзартуға мүмкіндік береді. Пегилирленген липосомалардың айтарлықтай шағын өлшемі (орташа диаметрі 100 нм жуық) оларға ісіктің қан жүретін тамырларының ақаулары арқылы өтуге мүмкіндік береді. Пегилирленген липосомаларда өткізгіштігі төмен липидтік матрицасы мен ішкі буферлік су жүйесі болады, олар бірігіп келіп, оның қан ағымы айналымында кезінде липосома ішіндегі доксорубицинді ұстап тұруға мүмкіндік береді. Келикс[®] препаратының фармакокинетикасы доксорубицин гидрохлоридінің стандартты препараттарының фармакокинетикасынан айтарлықтай ерекшеленеді. Төмен дозаларында (10-20 мг/м²) Келикс[®] дозасына тәуелді, жоғарырақ дозаларында (10-60 мг/м²) – дозаға тәуелді емес фармакокинетикасы анықталған. Стандартты доксорубицин гидрохлориді тіндерде айтарлықтай таралады (таралу көлемі: 700-1100 л/м²) және жылдам клиренске ие (24-73 л/г/м²). Оған қарағанда Келикс[®] көбінесе тамыр сұйықтығы көлемінде болады және қандағы доксорубициннің клиренсі липосомалық тасымалдағышына байланысты. Доксорубицин липосомалардың трансудациясынан және олар тіндерге түскеннен кейін биожетімді болады.

Баламалы дозаларын қолданғанда плазмадағы концентрациясы мен қисық астындағы ауданының шамасы (AUC) көбінесе пегилирленген липосомалық доксорубицин гидрохлориді түрінде берілетін Келикс[®] препараты үшін (құрамында 90%-дан 95%-ға дейін өлшенген доксорубицин бар), стандартты (пегилирленбеген липосомалық емес) доксорубицин гидрохлоридінің композициялары үшін алынған көрсеткіштерден едәуір жоғары.

Популяциялық фармакокинетикасы

Келикс[®] препаратының фармакокинетикасына популяциялық талдау 10 клиникалық зерттеуге қатысқан 120 пациентте жүргізілді. Келикс[®] препаратының фармакокинетикасы 10-60 мг/м² дозалары ауқымында екікамералы дозаға тәуелді емес нөлдік модельдегі ретімен және Michaelis-Menten шығарылуымен сипатталған. Келикс[®] препаратының клиренсі орташа алғанда 0.030 л/сағ/м² (0.008-0.152 л/сағ/м²); таралу көлемі – 1.93 л/м² (0.96-3.85 л/м²); жартылай шығарылу кезеңі – 73.9 сағ (24-231 сағ) құраған.

Сүт безінің обыры бар пациенттер

Сүт безінің обыры бар 18 науқастағы Келикс[®] препаратының фармакокинетикасы түрлі қатерлі ісіктері бар 120 пациенттегі осындаймен ұқсас болған. Клиренсі орташа алғанда 0.16 л/сағ/м² (0.008-0.027 л/сағ/м²); таралу көлемі – 1.46 л/м² (1.10-1.64 л/м²); жартылай шығарылу кезеңі – 71.5 сағатты (45.2-98.5 сағ) құраған.

Аналық бездерінің обыры бар пациенттер

Аналық бездерінің обыры бар 11 науқастағы Келикс® препаратының фармакокинетикасы түрлі қатерлі ісіктері бар 120 пациенттегі осындаймен ұқсас болған. Клиренсі орташа алғанда 0.021 л/сағ/м² (0.009-0.041 л/сағ/м²); таралу көлемі – 1.95 л/м² (1.67-2.40 л/м²); жартылай шығарылу кезеңі – 75.0 сағатты (36.1-125 сағ) құраған.

ЖИТС-пен астасқан Капоши саркомасы бар пациенттер

Келикс® препаратының фармакокинетикасы, препаратты 30 минут ішінде көктамыршілік 20 мг/м² дозада бір рет қабылдаған, Капоши саркомасы бар 23 науқаста анықталған. 20 мг/м² дозасын енгізгеннен кейінгі Келикс® препаратының (стандартты доксорубицин гидрохлоридінің төмен мөлшерімен пегилірленген липосомалық доксорубицин гидрохлориді түрінде келетін) фармакокинетикасына талдау 1 кестеде келтірілген.

1 кесте. Келикс® препаратының ЖИТС-пен астасқан Капоши саркомасы бар науқастардағы (M±m) фармакокинетикасының көрсеткіштері

Көрсеткіштері	20 мг/м ² (n=23)
Плазмадағы ең жоғарғы концентрациясы * (мкг/мл)	8.34±0.49
Плазмадан клиренсі (л/сағ/м ²)	0.041±0.004
Таралу көлемі (л/м ²)	2.72±0.120
AUC (мкг/мл.сағ)	590.00±58.7
Жартылай шығарылу кезеңі λ1 (сағ)	5.2±1.4
Жартылай шығарылу кезеңі λ2 (сағ)	55.0±4.8

* 30 минуттық инфузияның соңында өлшеген

Фармакодинамикасы

Келикс® препаратының әсер етуші заты, *Streptomyces peucetius* var. *caesius*-тен бөлініп шығатын цитоуытты антрациклиндік антибиотик – доксорубицин гидрохлориді болып табылады. Доксорубициннің ісікке қарсы әсерінің нақты механизмі белгісіз. Цитоуытты әсері ДНҚ, РНҚ және ақуыздар синтезін доксорубицинді ДНҚ қос қабат спиралінің негіздерінің көршілес жұптарының арасына енгізу арқылы тежеу қабілетіне негізделеді, бұл спиральдің келесі репликация үшін бұрылуына кедергі келтіреді деп шамаланады.

III фазалы рандомизацияланған зерттеуде Келикс® сүт безінің метастазды обыры бар 509 пациент әйелде доксорубицинмен салыстырылды. Бұл зерттеу, Келикстің® тиімділігі жағынан доксорубициннен кем түспейтінін растады. Тіршілік қабілеттілігіне талдау жасалған кезде үдеусіз қауіптерінің арақатынасы 1.00 (қауіптердің 0.82-1.22 арақатынасы кезіндегі 95% сенімді аралық) құрады. Болжамды факторларға байланысты түзетумен есептелген қауіптерінің арақатынасының мәндері, оның пациенттердің ем тағайындалған популяциясындағы (ITT) мәндермен сәйкес келген.

Антрациклиннің жинақталу дозасына тәуелді кардиоуыттылығының даму қаупі Келикс® препаратымен емдеу кезінде, доксорубицинді қолданғандағыға қарағанда айтарлықтай төмен болған (қауіптерінің арақатынасы 3.16, p<0.001). Келикс® препаратының 450 мг/м² асатын

жинақталу дозаларында кардиоуыттылығының клиникалық белгілері болмаған.

III фазалы клиникалық зерттеуде Келикс[®] аналық бездердің эпителиальді обыры бар, платина негізіндегі бірінші желілік химиотерапияға жауап болмаған 474 пациент әйелде топотеканмен салыстырылды. Келиксті[®] қабылдаған науқастарда жалпы тіршілік қабілеттілігі, топотекан тобындағыға қарағанда жоғары болған (қауіптерінің арақатынасы 1.216; 95% СА 1.000-1.478, $p=0.050$). 1, 2 және 3 жылдан кейінгі тірі қалушылық Келикс[®] препараты тобында сәйкесінше 56.3%, 34.7% және 20.2%, ал топотекан тобында – 0 54.0%, 23.6% және 13.2% құраған.

Платина препараттарына сезімтал пациент әйелдердің шағын тобында жалпы тіршілік қабілеттілігінің айырмашылығы айтарлықтай болған – қауіптерінің арақатынасы 1.432 құраған (95% СА 1.066-1.923; $p=0.017$), 1, 2 және 3 жылдан кейінгі тіршілік қабілеттілігі Келикс[®] препараты тобында 74.1%, 51.2% және 28.4%, сәйкесінше, және топотекан тобында 66.2%, 31.0% және 17.5% құраған.

Платина препараттарына рефрактерлі пациент әйелдердің шағын тобында емдеу нәтижелері ұқсас болған: мүмкіндіктерінің арақатынасы 1.069 (95% ДИ 0.823-1.387, $p=0.618$). 1, 2 және 3 жылдан соң Келикс[®] препараты тобындағы тірі қалушылық сәйкесінше 41.5%, 21.1% және 13.8%, ал топотекан тобында – 43.2%, 17.2% және 9.5% құраған.

Рандомизацияланған, паралельді, ашық, көпорталықтық III фазалы зерттеуде көптеген миеломаға шалдыққан, химиотерапияның кемінде 1 желісін қабылдаған, антрациклин негізінде ем қабылдаған кезде үдеуі байқалмаған 646 науқаста Келикс[®] препаратын бортезомибпен біріктірілген емі және бортезомибпен монотерапияның қауіпсіздігі мен тиімділігі салыстырылды. Келикс[®] препаратымен бортезомиб біріктірілген емді бортезомиб монотерапиясымен салыстырғанда, үдеуге дейінгі уақыттың (бастапқы ақырғы нүкте) едәуір ұзаруына; қауіптің төмендеуінің 35% (95% СА 21-47%, $p<0.0001$; барлығы 407 жағдай тіркелген) алып келген. Үдеуге дейінгі уақыттың медианасы бортезомибпен монотерапия кезінде 6.9 айды және Келикс[®] препаратын бортезомибпен біріктіріп қолданғанда 8.9 айды құраған. Хаттамада қарастырылған (249 үдеу жағдайы тіркелгенде) аралық талдаудың негізінде біріктірілген емнің тиімділігі жоғарырақ екенін ескере отырып, зерттеу мерзімінен бұрын тоқтатылды. Аралық талдау кезінде үдеу қаупінің төмендеуі 45% (95% СА 29-57%, $p<0.0001$) екені анықталған. Бортезомибпен монотерапияны немесе Келикс[®] препаратымен бортезомибпен біріктіріп ем қабылдаған науқастардағы үдеуге дейінгі уақыттың медианасы сәйкесінше 6.5 және 9.3 айды құраған.

Қолданылуы

- платина препараттарымен бірінші желілік химиотерапия тиімсіз болған кездегі аналық бездердің жайылған обыры

- кардиологиялық асқынулардың жоғары қаупі бар сүт безінің метастазданған обырының монотерапиясында
- химиотерапияның кемінде бір курсы қабылдаған және сүйек кемігінің трансплантациясын өткерген, немесе трансплантация көрсетілмеген пациенттердегі үдемелі көптеген миеломада (бортезомибпен біріктіріп)
- CD4 деңгейі төмен (< 200 CD4 лимфоциттер/мм³) және аурудың жайылған шырышты қабық-тері немесе висцеральді фтүрі бар пациенттердегі ЖИТС-пен астасқан Капоши саркомасында (КС).

Келиксті® бірінші желілі жүйелі химиотерапия үшін немесе біріктірілген жүйелі химиотерапия аясында үдейтін, төмендегі агенттердің – винк алкалоиды, блеомицин және стандартты доксорубиннің (немесе басқа антрациклин) кемінде екеуі қосылған екінші желілі химиотерапия үшін Капоши саркомасы бар науқастарда, немесе ондай емді көтере алмайтын пациенттер үшін қолдануға болады.

Қолдану тәсілі және дозалары

Келикс® спецификалық фармакокинетикалық қасиеттерге ие және дәстүрлі доксорубинмен кезектестіре емдеу циклдарымен қолданылмауы тиіс.

Келиксті® тек, цитоуытты агенттерді енгізу тәжірибесі бар білікті онкологтың қадағалауымен ғана енгізу керек.

Сүт безінің /аналық бездердің обыры

Келикс® 5% глюкоза ерітіндісімен сұйылтқаннан кейін – пациентнің дене көлеміне 50 мг/м² дозада 4 аптада бір рет, көктамыр ішіне тамшылатып енгізіледі.

90 мг аз есептік дозасында концентратты инфузияға арналған 250 мл 5% глюкоза ерітіндісінде; 90 мг және одан көп дозасында – 500 мл-де сұйылтады.

Емді, пациент әйел емдеуді жақсы көтере алғанынша және аурудың үдеуі басталғанға дейін жалғастырады.

Алғашқы енгізу, инфузиялық реакциялардың даму қаупін төмендету үшін, минутына 1 мг аспайтын жылдамдықпен жүзеге асырылады. Реакциялар болмаса, келесі инфузияларын 60 минут ішінде жүргізуге болады.

Препаратты алдыңғы енгізуге инфузиялық реакциялар білінген науқастарға енгізуді төмендегіше модификациялау керек: 5% есептік дозасын 15 минут бойы баяу енгізеді. Реакция болмаса, енгізуді екі есе жылдамдықпен тағы 15 минут бойы жалғастырады. Жақсы көтерімді болса, инфузияны алдағы бір сағат бойына жалғастыра береді (жалпы енгізу ұзақтығы 90 минут).

ЖИТС-пен астасқан Капоши Саркомасы

Келикс® көктамыр ішіне пациентнің дене көлеміне 20 мг/м² дозада әр екі-үш апта сайын енгізіледі. 10 күнге толмайтын аралықтарды болдырмау керек, себебі бұндай жағдайлар дәрілік заттың жинақталуы мен уыттылығы артуының алдын алу мүмкін емес. Емдік әсеріне қол жеткізу үшін, пациенттерге екі-үш ай бойына емдеу курсы жүргізу ұсынылады. Емді қажеттілігіне қарай, емдік әсерін сақтау үшін жалғастырады.

Келикс® препаратының дозасын инфузияға арналған 250 мл 5 % глюкоза ерітіндісінде сұйылтады және көктамыршілік инфузия жолымен 30 минут бойы енгізеді.

Көптеген миелома

Келикс® пациентнің дене көлеміне 30 мг/м² дозада, бортезомибпен 3 апталық емдік циклдың 4-ші күні бортезомиб инфузиясынан кейін бірден 1 сағаттық инфузия түрінде қолданылады. Бортезомиб пациентнің дене көлеміне 1.3 мг/м² дозада, әр 3 апталық циклдың 1, 4, 8 және 11-ші күндері қолданылады. Емдеуді пациент емді жақсы көтере алғанынша және емдік әсеріне қол жеткізілгенше жүргізу керек.

90 мг азырақ есептік дозасында концентратты инфузияға арналған 250 мл 5% глюкоза ерітіндісінде; 90 мг және одан көп дозасында – 500 мл-де сұйылтады.

Көктамыршілік катетер мен жүйені инфузияға арналған 5% глюкоза ерітіндісімен екі дәрілік затты енгізулердің аралығында жуып-шаю керек. Медициналық көрсетілімдер бойынша циклдың 4-ші күні екі дәріні енгізуді 48 сағатқа дейін шегеруге болады. Бортезомибті енгізуді кемінде 72 сағат аралықпен жүзеге асыру керек. Келикс® препаратын бірінші енгізу 90 минутқа созылуы тиіс, атап айтқанда:

- алғашқы 10 минут ішінде 10 мл
- келесі 10 минут ішінде 20 мл
- келесі 10 минут ішінде 40 мл
- енгізуді инфузияның жалпы ұзақтығы 90 минутты құрайтындай етіп аяқтайды.

Жағымдылығына қарай, Келиксті® келесі енгізулер 1 сағат ішінде жүзеге асырылады. Келиксті® енгізуге реакция туындаса, инфузияны тоқтатады және симптомдары жойылғаннан кейін препараттың қалған бөлігін енгізуді 90 минут ішінде, төменде сипатталғандай қайталайды:

- алғашқы 10 минут ішінде 10 мл
- келесі 10 минут ішінде 20 мл
- келесі 10 минут ішінде 40 мл
- енгізуді инфузияның жалпы ұзақтығы 90 минутты құрайтындай етіп аяқтайды.

Енгізуді шеткергі көктамырға немесе орталық катетерге жүргізіуге болады. Инфузиялық реакцияның алғашқы белгілері пайда болса, препаратты енгізуді дереу тоқтатып, премедикация тағайындау (антигистаминдік препарат және/немесе қысқа әсерлі кортикостероид) және енгізуді азғантай жылдамдықпен қайта бастау керек.

Дозалау режимін модификациялау

Алақан-табан синдромы (АТЭ), стоматит немесе гематологиялық уыттылық сияқты жағымсыз құбылыстар дамыған жағдайда, Келикс® препаратының дозасын төмендетуге немесе кейінге қалдыруға болады. Осы жағымсыз құбылыстар болған кездегі Келикс® препаратының дозасын модификациялауға қатысты ұсынымдар алдағы кестелерде келтірілген.

Кестелерде келтірілген уыттылық дәрежелері, Ұлттық обыр институтының (NCI-CTC) ұсынымдарына сәйкес критерийлерге негізделеді.

АТЭ (2 кесте) және стоматит (3 кесте) үшін берілген кестелерде сүт безінің немесе аналық бездердің обырын емдеуде дозасын модификациялауға арналған сызбалар келтірілген (ұсынылған 4 апталық емдеу циклын модификациялау); егер де уытты әсерлері ЖИТС-пен астасқан КС бар пациенттерде пайда болса, ұсынылған 2-3 апталық емдеу циклын ұқсас тәсілмен модификациялауға болады.

Гематологиялық уыттылық кестесінде (4 кесте) тек сүт безінің немесе аналық бездің обыры бар пациенттерде ғана дозаларын модификациялауға арналған сызба келтірілген.

2 кесте. Алақан-табан эритроцитозы			
Келиксті® алдыңғы енгізуден кейінгі уыттылық дәрежесі	Келикс® препаратын алдыңғы енгізгеннен кейінгі апта		
	4 апта	5 апта	6 апта
I дәрежесі (орташа эритема, ісіну, немесе күнделікті тіршілікке әсер етпейтін десквамация)	Бұрын 3-4 дәрежелі уыттылық байқалған пациенттерден (бұл жағдайда қосымша аптаны күту керек) басқаларына келесі дозасын енгізу керек	Бұрын 3-4 дәрежелі уыттылық байқалған пациенттерден (бұл жағдайда қосымша аптаны күту керек) басқаларына келесі дозасын енгізу керек	Дозасын 25%-ға төмендету; енгізулер арасындағы 4 апталық аралыққа қайта оралу керек
II дәрежесі (эритема, десквамация, ісіну күнделікті тіршілікке әсер ететін, бірақ қалыпты дене белсенділігіне кедергі келтірмейтін; кішкентай күлбіреуіктер немесе ойық жаралар)	Қосымша аптаны күте тұру керек	Қосымша аптаны күте тұру керек	Дозасын 25%-ға төмендету; енгізулер арасындағы 4 апталық аралыққа қайта оралу керек
III дәрежесі (күлбіреуіктер, ойық жаралар, ісінулер, жүруге немесе күнделікті белсенділікке әсер ететін, пациент әдетегідей киім кие алмайды)	Қосымша аптаны күте тұру керек	Қосымша аптаны күте тұру керек	Препаратты тоқтату керек
IV дәрежесі (инфекциялық асқынуларға, төсек тартып жату режиміне немесе ауруханаға жатуға алып келетін диффуздық немесе жергілікті үдерістер)	Қосымша аптаны күте тұру керек	Қосымша аптаны күте тұру керек	Препаратты тоқтату керек

3 кесте. Стоматит			
Уыттылық дәрежесі	Келикс® препаратын алдыңғы енгізгеннен кейінгі апта		
	4 апта	5 апта	6 апта
I (ауырмайтын ойық жаралар, эритема немесе айқындығы әлсіз ауырсыну)	Бұрын 3-4 дәрежелі уыттылық байқалған пациенттерден басқаларына келесі дозасын енгізу керек. Бұл жағдайда қосымша аптаны күту керек	Бұрын 3-4 дәрежелі уыттылық байқалған пациенттерден басқаларына келесі дозасын енгізу керек. Бұл жағдайда қосымша аптаны күту керек	Дозасын 25%-ға төмендету; енгізулер арасындағы 4 апталық аралыққа қайта оралу немесе препаратты дәрігердің жекелей қорытындысы бойынша тоқтату керек
II (ауыратын ойық жаралар, эритема, ісінулер, бірақ пациент ас іше алады)	Қосымша аптаны күте тұру керек	Қосымша аптаны күте тұру керек	Дозасын 25%-ға төмендету; енгізулер арасындағы 4 апталық аралыққа қайта оралу немесе препаратты дәрігердің жекелей қорытындысы бойынша тоқтату керек
III (ауыратын ойық жаралар, эритема, ісінулер – пациент ас іше алмайды)	Қосымша аптаны күте тұру керек	Қосымша аптаны күте тұру керек	Препаратты тоқтату керек
IV (хал-жағдайы парентеральді немесе энтеральді тамақтандыруды қажет етеді)	Қосымша аптаны күте тұру керек	Қосымша аптаны күте тұру керек	Препаратты тоқтату керек

Гематологиялық уыттылығының дамуымен байланысты дозалау режимін модификациялауға арналған кесте.

4 кесте. Гематологиялық уыттылығы			
Дәрежесі	Нейтрофилдердің абсолюттік саны (ANC) (1 мм ³ -де)	Тромбоциттер (1 мм ³ -де)	Дозалау режимін өзгерту
I	1500-1900	75000 - 150000	Емді дозасын төмендетпей жалғастыру
II	1000 - <1500	50000 - < 75000	ANC көрсеткіші 1500 дейін және одан да жоғарылағанша және тромбоциттер 75000 дейін және одан да жоғарылағанша күте тұру, содан соң емді дозасын төмендетпей жалғастыру керек.
III	500 - <1000	25000 - < 50000	ANC көрсеткіші 1500 дейін және одан да жоғарылағанша және тромбоциттер 75000 дейін және одан да жоғарылағанша күте тұру және, содан соң емді дозасын төмендетпей жалғастыру керек.

ҮҮ	500-ден аз	25000 төмен	ANC көрсеткіші 1500 дейін және одан да жоғарылағанша және тромбоциттер 75000 дейін және одан да жоғарылағанша күте тұру, содан соң емдеуді дозасын 25%-ға төмендете отырып немесе дәл сол дозада өсу факторының демеуші емімен бірге жалғастыру керек.
----	------------	-------------	--

Көптеген миеломасы бар, Келиксті® бортезомибпен біріктіріп қолданатын пациенттер үшін АТЭ немесе стоматит дамыған жағдайда, Келикс® препаратының дозасын, сәйкесінше 2 және 3 кестелерде сипатталғандай өзгертеді. 5 кестеде көптеген миеломамен науқастарда дозалау режимі модификациялау жөніндегі ұсынымдар келтірілген. Бортезомибті дозалау режимі және дозасын түзету туралы толығырақ ақпаратты осы препараттың медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтан қараңыз.

5 кесте. Көптеген миеломасы бар пациенттер үшін Келикс® + бортезомиб біріктірілген емі үшін дозасын модификациялау		
Пациенттің жағдайы	Келикс®	Бортезомиб
Қызба $\geq 38^{\circ}\text{C}$ және нейтрофилдер саны $< 1000/\text{мм}^3$	Егер жағдай емдеу циклының 4-ші күніне дейін басталса, енгізбеу керек; егер 4-ші күнінен кейін пайда болса – келесі дозасын 25%-ға төмендету керек.	Келесі дозасын 25%-ға төмендету керек
Әр циклдың 1-ші күннен кейін қолданудың қандай-да бір күні: тромбоциттер $< 25000/\text{мм}^3$ гемоглобин < 8 г/дл нейтрофилдер $< 500/\text{мм}^3$	Егер жағдай емдеу циклының 4-ші күніне дейін басталса, енгізбеу керек; егер 4-ші күнінен кейін пайда болса – егер бортезомибтің дозасы гематологиялық уыттылыққа байланысты төмендетілген болса, келесі циклдарында келесі дозасын 25%-ға төмендету керек. *	Егер цикл бойына 2 немесе одан да көп дозалары енгізілмесе, енгізбеу керек, келесі циклдарында дозасын 25%-ға төмендету керек.
Емдеумен байланысты 3-ші немесе 4 дәрежелі гематологиялық емес уытты құбылыстар	Жағдай < 2 дәрежеге дейін қалпына келмейінше енгізбеу және барлық келесі енгізулер кезінде дозасын 25%-ға төмендету керек.	Құбылыстардың айқындығы тым болмаса 2-ші дәрежеге дейін төмендемейінше енгізбеу және барлық келесі енгізулер кезінде дозасын 25%-ға төмендету керек.
Нейропатиялық ауыру немесе шеткергі нейропатия	Дозасын модификациялау қажет емес.	Бортезомибті медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.

* Бортезомибті дозалау және дозасын түзету жөнінде анағұрлым егжей-тегжейлі ақпарат алу үшін, бортезомибті қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Билирубин деңгейі 1.2-ден 3 мг/дл дейін болған кезде, бастапқы дозасын 25%-ға төмендетеді. Егер билирубин деңгейі 3.0 мг/д артық болса, бастапқы дозасын 50%-ға төмендетеді. Егер пациент осы дозасын енгізгенді жақсы көтере алса (гипербилирубинемиясыз немесе қан сарысуындағы бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауынсыз), онда

келесі дозасын алдыңғы деңгейіне дейін арттырады (яғни, дозасын 25%-ға төмендеткенде, оны толық дозасына дейін жоғарылатады, дозасын 50%-ға төмендеткенде - оны толық дозасының 75%-ына дейін жоғарылатады). Жақсы көтерімді болса, келесі циклдарында дозасын 100%-ға дейін арттыруға болады. Билирубин деңгейі мен бауыр ферменттері белсенділігінің қатарлас жоғарылауымен бауырда метастаздары бар пациенттерге, қалыптың жоғары шегінен 4 есе артық Келиксті® тағайындауға болады. Келикс® препаратын енгізер алдында, АЛТ/АСТ, слтілік фосфатаза, билирубин белсенділігін анықтауды қоса, бауыр функциясына клиникалық-зертханалық зерттеу жүргізу керек.

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Доксорубицин бауырда метаболизденеді және өтпен шығарылады, сондықтан дозалау режимін түзету қажет емес. Креатинин клиренсі 30 мл/минуттан аз пациенттерде Келикс® препаратының фармакокинетикасы зерттелген жоқ.

ЖИТС-пен астасқан Капоши Саркомасы бар, спленэктомияны бастан өткерген пациенттер

Келикс® препаратын мұндай пациенттерде қолдану тәжірибесі болмаған, сондықтан бұл препаратпен емдеу ұсынылмайды.

Балалар

Балаларда қолданылуы тәжірибесі шектеулі. Келиксті® 18 жасқа толмаған пациенттерге тағайындау ұсынылмайды.

Егде жастағы пациенттер

Фармакокинетикасының популяциялық талдауы жас шамасының (21-75 жас ауқымында) Келикс® препаратының фармакокинетикасына айтарлықтай әсер етпейтінін көрсетті.

Инфузияға арналған ерітіндісін дайындау, енгізу және сақтау ережелері

Келикс® бұлшықет ішіне немесе тері астына енгізуге арналмаған.

Келиксті® сорғалатын немесе сұйылтылмаған күйінде енгізуге болмайды.

Ішінде тұнба немесе қандай-да бір қатты бөлшектер болған жағдайда, пайдалануға болмайды.

БАСҚА ПРЕПАРАТТАРМЕН АРАЛАСТЫРУҒА БОЛМАЙДЫ.

Препаратпен жұмыс жасағанда ісікке қарсы препараттармен жұмыс жасау ережесін сақтау қажет. Қолғаптарды пайдалану қажет. Келикс® препараты теріге немесе шырышты қабықтарға тиіп кеткен жағдайда, ол жерді дереу сабындап сумен жуып тастау керек.

Келикс® препаратының енгізуге қажетті дозасын анықтаңыз (ұсынылған режимге және пациенттің дене беткейінің ауданына сәйкес). Препараттың қажетті көлемін стерильді еккішке сорып алыңыз. Препаратпен жүргізілетін барлық манипуляцияларды қатаң түрде асептика ережелеріне сәйкес жүргізу керек, өйткені препараттың құрамында консерванттар немесе бактериостатикалық қоспалар жоқ. Келикс® препаратының сәйкесінше дозасын енгізер алдында инфузияға арналған 5% глюкоза

ерітіндісінде сұйылту керек – 90 мг аз есептік дозада концентратты 250 мл-де, 90 мг және одан да көп дозаларында – 500 мл-де сұйылтады. Келикс® препаратын инфузияға арналған 5% глюкоза ерітіндісімен сұйылтқаннан кейін дереу енгізу ұсынылады. Ол мүмкін болмаған жағдайларда, дайындалған ерітіндіні 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада сақтау және 24 сағат ішінде пайдалану керек.

Келиксті® инфузияға арналған 5% глюкоза ерітіндісінен басқа ешқандай ерітінділермен араластыруға болмайды. Инфузиялық ерітіндіде бензил спирті сияқты бактериостатикалық қоспалардың болуы, Келикс® препаратының преципитациясын туғызуы мүмкін.

Ішінара пайдаланылған құтылар ары қарай қолдануға жарамсыз, оларды белгіленген тәртіппен жою керек.

Инфузиялық реакциялардың туындау қаупін төмендету үшін, инфузияның старттық жылдамдығы 1 мг/минутты құрауы тиіс. Реакция белгілері жоқ болса инфузияны ұсынылған уақыт бойына жалғастыру керек. Егер пациентте инфузиялық реакция симптомдары пайда болса, инфузияны дереу тоқтатып, қажетті премедикация (антигистаминдік препараттар және/немесе қысқа әсерлі глюкокортикостероидтар) жүргізу және инфузияны баяуырақ жылдамдықпен қайта жаңғырту керек.

Келиксті® инфузиялық жүйенің бүйірлік порты арқылы енгізу ұсынылады, сол жер арқылы көбірек сұйылтылуы үшін және тромбоз бен экстравазация қаупін төмендету үшін 5% глюкоза ерітіндісі енгізіледі. Инфузияны шеткергі көктамырға да жүргізуге болады.

КЕЛИКС® ПРЕПАРАТЫН ЕНГІЗУ ҮШІН СҮЗГІСІ ІШІНЕ ОРНАТЫЛҒАН ИНФУЗИЯЛЫҚ ЖҮЙЕЛЕРДІ ПАЙДАЛАНУҒА БОЛМАЙДЫ.

Жағымсыз әсерлері

Сүт безі мен аналық бездердің обырымен науқастардағы клиникалық зерттеулерде (әр 4 апта сайын 50 мг/м²) ең кең таралған жағымсыз әсері алақан-табан синдромы болды. Оның жалпы жиілігі 44.0-46.1% құраған. Алақан-табан синдромы көпшілік жағдайларда жеңіл болған, ал ауыр (III дәрежелі) синдром 17-19.5% жағдайда байқалған. Өмірге қауіп төндіретін жағдайлардың жиілігі (IV дәрежелі) 1%-дан аз болған. Алақан-табан синдромы сирек жағдайда препаратты толық тоқтатуға алып келген (3.7-7.0%). Ол ауырсынумен жүретін, макулярлық, қызыл түсті тері бөртпелерімен сипатталады, олар әдетте химиотерапияның 2-3 циклынан соң туындайды. Жағдай, әдетте, 1-2 аптадан соң жақсарайды, алайда кей жағдайларда бөртпелер толығымен 4 апта және одан көп уақыттан соң кетеді. Алақан-табан синдромының профилактикасы және емдеу үшін тәулігіне 50-150 мг дозада пиридоксин және кортикостероидтар қолданылған, алайда ол дәрілер III фазалы клиникалық зерттеулерде зерттелмеген. Алақан-табан синдромын емдеу және профилактикасының басқа әдістері мыналарды қамтиды: қол мен аяқты салқын күйде ұстау, оларды салқын суға салу (компресстер, бұлаулар немесе суда жүзу),

жылы/ыстық судың шамадан тыс әсер етуінен аулақ болу және олардың қысылмауын қамсыздандыру (қалың шұлықтарды, қолғаптарды, тар аяқ киім кимеуге тырысу керек). Бұл асқынудың көріністері ең алдымен дозалау режиміне байланысты болып келеді және енгізулердің аралықтарын 1-2 аптаға ұлғайтудың есебінен азайтуға болады. Алайда бұл реакциялар айқын болуы және емдеуді тоқтатуды қажет етуі мүмкін. Стоматит/мукозит те сүт безі мен аналық бездердің обыры бар науқастарда жиі байқалған, ал бұл кезде ЖИТС-пен астасқан Капоши саркомасы бар науқастарда, (әр 2 апта сайын 20 мг/м^2), негізгі жағымсыз әсер миелосупрессия (негізінен лейкопения) болған. Алақан-табан синдромы көптеген миеломасы бар, Келиксті® бортезомибпен біріктіріп қабылдаған науқастардың 16%-ында байқалған. 3 дәрежелі алақан-табан синдромының жиілігі 5% құраған. 4 дәрежелі алақан-табан синдромы жағдайлары болмаған. Келикс® препаратын бортезомибпен біріктіріп емдеу кезінде дәріден болатын негізгі жағымсыз реакция жүрек айнуы (40%), диарея (35%), нейтропения (33%), тромбоцитопения (29%), құсу (28%), қажығыштық (27%) және іш қатуы (22%) болған.

Сүт безінің обыры бар науқастардағы клиникалық зерттеулер: III фазадағы клиникалық зерттеуде (197-328) бұрын метастазды обырға қатысты ем алмаған, сүт безінің жайылған обыры бар 509 пациент әйел Келикс® препаратын ($n=254$) әр 4 апта сайын 50 мг/м^2 дозада немесе доксорубицинді ($n=255$) әр 3 апта сайын 60 мг/м^2 дозада қабылдады. Төменде Келикс® препаратын қолданғандағы қарағанда, доксорубицинмен емдеу кезінде жиі кездескен жағымсыз құбылыстар атап көрсетілген: жүрек айнуы (сәйкесінше 54% және 37%, , III/IV дәрежелі 5% және 3%), құсу (31% және 19%; III/IV дәрежелі 4% және <1%), кез-келген алопеция (66% және 20%), айқын алопеция (54% және 7%) және нейтропения (10% және 4%, III/IV дәрежелі 8% және 2%).

Мукозит (23% және 13%, III/IV дәрежелі 4% және 2%) пен стоматит (22% және 15%, III/IV дәрежелі 5% және 2%) доксорубицинмен емге қарағанда, Келикс® препаратымен емдеу кезінде жиі кездескен. Негізгі ауыр жағымсыз құбылыстардың (III/IV дәрежелі) орташа ұзақтығы екі топта да 30 күнді және одан аз құрады. 6 кестеде Келикс® препаратын қабылдаған науқастарда байқалған барлық жағымсыз әсерлер атап көрсетілген.

Өмірге қауіп төндіретін (IV дәрежелі) гематологиялық әсерлердің жиілігі <1%, ал сепсис – 1% болды. Өсу факторлары мен трансфузияны қолдану сәйкесінше 5.1% және 5.5% жағдайда қажет болған.

Клиникалық тұрғыдан маңызды зертханалық бұзылулардың жиілігі (III және IV дәрежелі) бұл топта төмен болды. Жалпы билирубин, АСТ және АЛТ деңгейлерінің жоғарылауы науқастардың сәйкесінше 2.4%, 1.6% және <1%-ында байқалған. Креатининнің сарысудағы деңгейінің клиникалық тұрғыдан маңызды жоғарылауы байқалмаған.

6 кесте. Келикс® препаратын қабылдаған (әр 4 апта сайын 50 мг/м^2) сүт безінің обыры бар науқастарда клиникалық зерттеулер барысында білінген жағымсыз әсерлері.

Жағымсыз әсерлері ауырлық дәрежесі, MedDRA жүйелері мен терминдері бойынша бөлінді: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Жүйе бойынша жағымсыз әсерлер	Ауырлығы әртүрлі дәреже (n=254) ($\geq 5\%$)	III/IV дәреже (n=254) ($\geq 5\%$)	Ауырлығы әртүрлі дәреже (n=404) (1-5%) Алдыңғы зерттеулерде тіркелмегендер
Инфекциялар			
<i>Жиі</i>	фарингит		фолликулит, зеңдік инфекциялар, «қызба» (герпестік емес), жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары
<i>Жиі емес</i>		фарингит	
Қан және лимфалық жүйе			
<i>Жиі</i>	лейкопения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения	лейкопения, анемия	тромбоцитопения
<i>Жиі емес</i>		нейтропения	
Метаболизм және тамақтану			
<i>Өте жиі</i>	анорексия		
<i>Жиі</i>		анорексия	
Жүйке жүйесі			
<i>Жиі</i>	парестезиялар	парестезиялар	шеткергі невропатия
<i>Жиі емес</i>	ұйқышылдық		
Көру мүшесі			
<i>Жиі</i>			жас ағу, көз алдының тұмандануы
Жүрек			
<i>Жиі</i>			қарыншалық аритмия
Тыныс алу, кеуде қуысы және көкірек ортасы жүйесі			
<i>Жиі</i>			мұрыннан қан кету
Асқазан-ішек жолдары			
<i>Өте жиі</i>	жүрек айнуы, стоматит, құсу,		
<i>Жиі</i>	іштің ауыруы, іш қатуы, диарея, диспепсия, ауыздың ойылуы	іштің ауыруы, диарея, жүрек айнуы, стоматит	ауыздың ауыруы
<i>Жиі емес</i>		ауыздың ойылуы, іш қатуы, құсу	

Тері және тері асты тіндері			
<i>Өте жиі</i>	алақан-табан синдромы, алопеция, бөртпе	алақан-табан синдромы	
<i>Жиі</i>	құрғақ тері, тері түсінің өзгеруі, пигментация бұзылуы, эритема	бөртпе	буллезді бөртпе, дерматит, эритематозды бөртпе, тырнақтардың өзгеруі, терінің түлеуі
<i>Жиі емес</i>		пигментация бұзылуы, эритема	
Қаңқа-бұлшықет жүйесі және дәнекер тіндер			
<i>Жиі</i>			бұлшықеттердің құрысулары, сүйектердің ауыруы, қаңқа-бұлшықеттердің ауыруы
Репродуктивті жүйесі және сүт бездері			
<i>Жиі</i>			сүт безінің ауыруы
Жалпы және жергілікті реакциялар			
<i>Өте жиі</i>	астения, шаршағыштық, мукозит		
<i>Жиі</i>	әлсіздік, қызба, ауыру	астения, мукозит	ісіну, аяқ-қолдың ісінуі
<i>Жиі емес</i>		шаршағыштық, әлсіздік, ауыру	

Аналық бездердің обыры бар науқастардағы клиникалық зерттеулер:

Клиникалық зерттеулерде аналық бездің обыры бар 512 науқас (876 пациент әйелден тұратын, ауқымды ісіктері бар қосалқы топ) Келикс® препаратын 50 мг/м² дозада қабылдады. Келикс®, препараты тобындағы науқастарда байқалған жағымсыз әсерлері 7 кестеде келтірілген.

7 кесте. Келикс® препаратын қабылдаған (әр 4 апта сайын 50 мг/м²) аналық бездің обыры бар науқастарда клиникалық зерттеулер барысында білінген жағымсыз әсерлері.

Жағымсыз әсерлері ауырлық дәрежесі, MedDRA жүйелері мен терминдері бойынша бөлінді: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Жүйе бойынша жағымсыз әсерлер	Кез келген ауырлық (n=512) ($\geq 5\%$)	III/IV дәреже (n=512) ($\geq 5\%$)	Кез келген дәреже (n=512) (1-5%)
Инфекциялар			
<i>Жиі</i>	фарингит		инфекциялар, ауыз қуысының уылуы, белдеуленген герпес, несеп шығару

<i>Жіі емес</i>		фарингит	жолдарының инфекциялары
Қан және лимфалық жүйе			
<i>Өте жиі</i>	лейкопения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения	нейтропения	
<i>Жіі</i>		лейкопения, анемия, тромбоцитопения	гипохромды анемия
Иммундық бұзылулар			
<i>Жіі</i>			аллергиялық реакциялар
Метаболизм және тамақтану			
<i>Өте жиі</i>	анорексия		
<i>Жіі</i>			дегидратация, кахексия
<i>Жіі емес</i>		анорексия	
Психиканың бұзылуы			
<i>Жіі</i>			үрей, депрессия, ұйқысыздық
Жүйке жүйесі			
<i>Жіі</i>	парестезиялар, ұйқышылдық		бас ауыруы, бас айналуы, невропатия, гипертония
<i>Жіі емес</i>		парестезиялар, ұйқышылдық	
Көру мүшесі			
<i>Жіі</i>			конъюнктивит
Жүрек			
<i>Жіі</i>			жүрек-қан тамырларының бұзылуы
Қантамырлардың бұзылуы			
<i>Жіі</i>			вазодилатация
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы			
<i>Жіі</i>			ентігу, жөтелдің күшеюі
Асқазан-ішек жолдары			
<i>Өте жиі</i>	іш қатуы, диарея, жүрек айнуы, стоматит, құсу, іштің ауыруы		
<i>Жіі</i>	диспепсия, ауыздың ойық жарасы	жүрек айнуы, стоматит, құсу, іштің ауыруы, диарея	ауыздың ойық жарасы, эзофагит, жүрек айнуы және құсу, гастрит, дисфагия, ауыздың

<i>Жіі емес</i>		іш қатуы, диспепсия, ауыздың ойық жарасы	құрғауы, іштің кебуі, гингивит, дәм сезудің өзгеруі
Тері және тері асты тіндері			
<i>Өте жиі</i>	алақан-табан синдромы, алопеция, бөртпе	алақан-табан синдромы	
<i>Жіі</i>	терінің құрғауы, тері түсінің өзгеруі	алопеция, бөртпе	везикулды-буллезды бөртпе, эксфолиативті дерматит, терінің өзгеруі, макулопапулярлы бөртпе, тершендік, акне, терінің ойық жарасы
Қаңқа-бұлшықеттер жүйесі және дәнекер тін			
<i>Жіі</i>			арқаның ауыруы, миалгия
Бүйрек және несеп шығару жолдары			
<i>Жіі</i>			дизурия
Репродуктивтік жүйесі және сүт бездері			
<i>Жіі</i>			вагинит
Жалпы және жергілікті реакциялар			
<i>Өте жиі</i>	астения, шырышты қабықтың зақымдануы		
<i>Жіі</i>	қызба, ауыру	астения, шырышты қабықтың зақымдануы, ауыру	қалтырау, кеуденің ауыруы, дімкәстік, шеткергі ісінулер
<i>Жіі емес</i>		қызба	
Зерттеулер			
<i>Жіі</i>			дене салмағының азаюы

Миелосупрессия көпшілік жағдайларда жеңіл немесе орташа және бақыланатын болды. Лейкопениямен байланысты сепсис сирек дамыған (<1%). Өсу факторларын қолдану 5%-дан аз жағдайда, ал трансфузия – шамамен 15% жағдайда қажет болды («Қолдану тәсілі мен дозалары» бөлімін қараңыз).

Аналық бездердің обыры бар 410 науқасқа жүргізілген клиникалық зерттеулерде Келикс® препаратымен емдеу кезіндегі зертханалық көрсеткіштердің клиникалық тұрғыдан маңызды ауытқуларына жалпы

билирубин (әдетте бауырда метастаздары бар пациент әйелдерде) (5%) және сарысудағы креатинин (5%) деңгейлерінің жоғарылауы жатады. АСТ белсенділігінің жоғарылауы сирек (<1%) білінген.

Ауқымды ісіктер: ауқымды ісіктері (сүт безінің обыры мен аналық бездердің обырын қоса) бар, негізінен Келиксті® 50 мг/м² дозада әр 4 апта сайын қабылдаған 929 пациенттен тұратын ірі когортты, тіркеулік зерттеулерінде қауіпсіздік бейіні мен жағымсыз құбылыстардың жиілігі сүт безі мен аналық бездердің обыры бар науқастардағы осындаймен ұқсас болған.

Көптеген миеломасы бар науқастардағы клиникалық зерттеулер: III фазалы клиникалық зерттеуде көптеген миеломасы бар, химиотерапияның кемінде бір желісін қабылдаған 646 пациентнің арасынан 318 пациентте Келикс® препаратымен 30 мг/м² дозада бортезомибпен біріктіріп емдеу немесе бортезомибпен монотерапия жүргізілді. Келикс® препаратын бортезомибті әр 3 апта сайын 1.3 мг/м² дозада (1, 4, 8 және 11 күндері) тағайындағаннан кейін тікелей, циклдың 4-ші күні 1 сағат ішінде көктамыр ішіне енгізілді. Келикс® препаратын бортезомибпен қабылдаған пациенттердің кемінде 5%-ында байқалған жағымсыз әсерлері 8 кестеде келтірілген.

Келикс® препаратын бортезомибпен біріктіріп емдеуді де, бортезомибпен монотерапияны да қабылдаған пациенттердегі гематологиялық жағымсыз құбылыстардың ішінен, көбінесе нейтропения, тромбоцитопения және анемия болды. Біріктірілген ем аясындағы 3-4 дәрежелі нейтропенияның жиілігі, бортезомибпен монотерапиядағыға қарағанда жоғары болған (сәйкесінше 28% және 14%). 3-4 дәрежелі тромбоцитопенияның жиілігі де біріктірілген емді қабылдаған пациенттерде жоғары болған (сәйкесінше 22% және 14%). Анемияның жиілігі екі топта салыстырмалы болды (7 % және 5 %).

Біріктіріп емдеу кезінде стоматит монотерапия кезіндегіге (3%) қарағанда жиі (16%) болды. Стоматит жағдайларының көпшілігі ≤ 2 дәрежелі ауырлықта болған. 3 дәрежелі стоматит біріктірілген емді қабылдаған пациенттердің 2%-ында дамыған. 4 дәрежелі стоматит жағдайлары тіркелмеген.

Біріктірілген емді қабылдаған пациенттерде, жүрек айнуы мен құсу, монотерапия жүргізілген пациенттерге (32% және 15%) қарағанда жиі (сәйкесінше 40% және 28%) кездескен. Көп жағдайларда 1-2 дәрежелі ауырлықта болған.

Бортезомибпен немесе екі препаратпен де емдеу пациенттердің 38%-ындағы жағымсыз құбылыстарға байланысты тоқтатылған. Бортезомибті немесе Келикс® препаратын тоқтатуға себеп болған негізгі жағымсыз реакциялар: алақан-табан синдромы, невралгия, шеткергі нейропатия, шеткергі сенсорлық нейропатия, тромбоцитопения, сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының төмендеуі және қажығыштық болды.

8 кесте. Келикс® препаратын қабылдаған (әр 3 апта сайын бортезомибпен біріктіріп 30 мг/м²) көптеген миеломасы бар

науқастарда клиникалық зерттеулер барысында анықталған жағымсыз әсерлері. Жағымсыз әсерлері ауырлық дәрежесі, MedDRA жүйелері мен терминдері бойынша бөлінді. Өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Жүйе бойынша жағымсыз әсерлер	Кез келген ауырлық (n=318) ($\geq 5\%$)	III/IV дәреже* (n=318) ($\geq 5\%$)	Кез келген ауырлық (n=318) (1-5%)
Инфекциялар			
<i>Жиі</i>	қарапайым герпес, белдеуленген герпес	белдеуленген герпес	пневмония, назофарингит, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары, ауыз қуысының кандидозы
Қан және лимфалық жүйе			
<i>Өте жиі</i>	анемия, нейтропения, тромбоцитопения	нейтропения, тромбоцитопения	
<i>Жиі</i>	лейкопения	анемия, лейкопения	нейтропениялық қызба, лимфопения
Метаболизм және тамақтану			
<i>Өте жиі</i>	анорексия	анорексия	дегидратация, гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипокальциемия
<i>Жиі</i>	тәбеттің төмендеуі		
<i>Жиі емес</i>		тәбеттің төмендеуі	
Психиканың бұзылуы			
<i>Жиі</i>	ұйқысыздық		үрей
Жүйке жүйесі			
<i>Өте жиі</i>	шеткергі сенсорлы невропатия, невралгия, бас ауыруы		
<i>Жиі</i>	шеткергі невропатия, невропатия, парестезиялар, полиневропатия, бас айналуы, дәм сезудің бұзылуы	невралгия, шеткергі невропатия, невропатия	летаргия, гипестезия, естен тану, дизестезия
<i>Жиі емес</i>		бас ауыруы, шеткергі сенсорлы невропатия, парестезиялар, бас айналуы	
Көру мүшесі			

<i>Жіі</i>			конъюнктивит
Қантамырлардың бұзылуы			
<i>Жіі</i>			гипотония, ортостатикалық гипотония, қан кернеулер, гипертония, флебит
Тыныс алу мүшелері, кеуде қуысы және көкірек ортасы			
<i>Жіі</i>	ентігу		жөтел, мұрыннан қан кету, жүктеме кезінде ентігу
<i>Жіі емес</i>		ентігу	
Асқазан-ішек жолдары			
<i>Өте жиі</i>	жүрек айнуы, диарея, құсу, іш қатуы, стоматит		
<i>Жіі</i>	іштің ауыруы, диспепсия	жүрек айнуы, диарея, құсу, стоматит	іштің жоғарғы жағының ауыруы, ауыздың ойық жаралары, ауыздың құрғауы, дисфагия, афтозды стоматит
<i>Жіі емес</i>		іш қатуы, іштің ауыруы, диспепсия	
Тері және тері асты тіндері			
<i>Өте жиі</i>	алақан-табан синдромы, бөртпе терінің құрғауы		
<i>Жіі</i>		алақан-табан синдромы	қышыну, папулярлы бөртпе, аллергиялық дерматит, эритема, тері гиперпигментациясы, петехия, алопеция, дәрілік бөртпе
<i>Жіі емес</i>		бөртпе	
Қаңқа-бұлшықеттер жүйесі және дәнекер тіндер			
<i>Жіі</i>	аяқ-қолдың ауыруы		артралгиялар, миалгиялар, бұлшықеттердің түйілуі, бұлшықеттердің әлсіздігі, қаңқа- бұлшықеттерінің ауыруы, кеуде қуысының ауыруы
Репродуктивтік жүйесі және сүт бездері			
<i>Жіі</i>			ұма эритемасы
Жалпы және жергілікті реакциялар			
<i>Өте жиі</i>	астения, шаршағыштық, қызба		

<i>Жиі</i>		астения, шаршағыштық	шеткергі ісіну, қалтырау, тұмауға ұқсас симптомдар, дімкәстік, гипертермия
<i>Жиі емес</i>		қызба	
Зерттеулер			
<i>Жиі</i>	Дене салмағының азаюы		АСТ белсенділігінің артуы, лықсу фракциясының төмендеуі, қан креатинині деңгейінің артуы, АЛТ белсенділігінің артуы

3/4 дәрежелі жағымсыз құбылыстарды жалпы жиілігі $\geq 5\%$ кез келген ауырлықтағы жағымсыз құбылыстар негізінде таңдалған (бірінші бағандағы жағымсыз құбылыстарды қараңыз)

ЖИТС-пен астасқан Капоши саркомасы бар науқастардағы клиникалық зерттеулер: Келиксті® 20 мг/м² дозада қабылдаған Капоши саркомасы бар науқастардағы клиникалық зерттеулерде, дәрінің негізгі жағымсыз әсері миелосупрессия болды, ол өте жиі кездесіп отырған (шамамен пациенттердің жартысында).

Бұл сұрыптауда Келикс® препаратымен емдеу кезінде лейкопения жиірек кездескен. Сонымен қатар нейтропения, анемия және тромбоцитопения да байқалған. Бұл жағымсыз әсерлер емнің бастапқы мерзімдерінде туындауы мүмкін. Гематологиялық уыттылығына байланысты дозасын төмендетуге немесе кезекті дозасын енгізуді кейінге қалдыруға болады. Нейтрофилдер саны $<1000 \text{ мм}^3$ және/немесе тромбоциттер саны $<50000 \text{ мм}^3$ төмендесе, Келикс® препаратымен емдеуді уақытша тоқтата тұру керек. Егер нейтрофилдер саны 1000 мм^3 -де азға төмендесе, онда келесі циклдарда Г-КСФ (немесе ГМ-КСФ) тағайындалуы мүмкін. Аналық бездердің обыры бар науқастарда гематологиялық уыттылығының айқындығы, ЖИТС-пен астасқан Капоши саркомасы бар науқастардағыға қарағанда әлсіз болған (жоғарыдан қараңыз).

Келикс® препаратымен жүргізілген клиникалық зерттеулерде тыныс алу жүйесі тарапынан жағымсыз құбылыстар жиі байқалған, олар ЖИТСпен науқастарда оппортунистік инфекциялармен байланысты болуы мүмкін. Оппортунистік инфекциялар Келикс® препаратын қабылдаған Капоши саркомасы бар науқастарда дамып отырған және АИТВ инфекциясымен байланысты иммунитет тапшылығы бар пациенттерде жиі кездескен. Клиникалық зерттеулерде анағұрлым кең таралған оппортунистік инфекциялар кандидоз, цитомегаловирустық инфекция, қарапайым герпес, *Pneumocystis carinii*-ден туындаған пневмония, және *Mycobacterium avium complex*-тен туындаған инфекция болды.

ЖИТС-пен астасқан Капоши саркомасы бар науқастарда байқалған жағымсыз әсерлер, төмендегілер болды (өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):

Инфекциялар

Жиі: ауыз қуысының уылуы

Қан және лимфалық жүйе

Өте жиі: нейтропения, анемия, лейкопения

Жиі: тромбоцитопения

Метаболизм және қоректену

Жиі: анорексия

Психиканың бұзылуы

Жиі емес: сананың шатасуы

Неврологиялық бұзылыстар

Жиі: бас айналуы

Жиі емес: парестезиялар

Көру мүшесі

Жиі: ретинит

Қантамырлардың бұзылуы

Жиі: вазодилатация

Тыныс алу жүйелері, кеуде қуысы және көкірекорта

Жиі: ентігу

Асқазан-ішек жолдары

Өте жиі: жүрек айнуы

Жиі: диарея, стоматит, құсу, ауыздың ойық жарасы, іштің ауыруы, глоссит, іш қатуы, жүрек айнуы және құсу

Тері және тері асты тіндері

Жиі: алопеция, бөртпе

Жиі емес: алақан-табан синдромы

Жалпы және жергілікті реакциялар

Жиі: астения, қызба, инфузиялық реакциялар

Зерттеулер

Жиі: дене салмағының төмендеуі

Анағұрлым сирек кездескен ($< 5\%$) жағымсыз әсерлер аса жоғары сезімталдық реакциялары, соның ішінде анафилактикалық реакциялар болды. Клиникалық тәжірибеде сирек жағдайларда мұндай пациенттерде буллездік бөртпе байқалған.

Зертханалық көрсеткіштердің жиі кездесетін ($\geq 5\%$) клиникалық тұрғыдан маңызды ауытқуларына Келикс[®] препаратының емімен емес, негізгі аурумен байланыстырылған сілтілік фосфатаза белсенділігінің, АСТ және билирубин деңгейінің артуы кіреді. Гемоглобин деңгейі мен тромбоциттер санының төмендеуі сирек ($< 5\%$) байқалған. Лейкопениямен байланысты сепсис сирек ($< 1\%$) дамыған. Аталған бұзылулардың кейбіреулері Келикс[®] препаратының емімен емес, АИТВ инфекциясымен байланысты болуы мүмкін.

Барлық пациенттер: Келикс® препаратымен емдеу кезіндегі инфузиялық реакциялар ауқымды ісіктері бар 929 пациенттің 100-інде (10.8%) байқалған, соның ішінде аллергиялық реакциялар, анафилактоидтық реакциялар, демікпе, беттің ісінуі, артериялық гипотония, вазодилатация, есекжем, арқаның ауыруы, кеуденің ауыруы, қалтырау, қызба, артериялық гипертония, тахикардия, диспепсия, жүрек айнуы, бас айналуы, енгізу, фарингит, бөртпе, қышыну, тершеңдік, инъекциялық реакциялар және дәрілік препараттың өзара әрекеттесуі. Препаратты толықтай тоқтату сирек жағдайда қажет болған (2%). Сүт безінің обыры бар науқастардағы клиникалық зерттеулерде инфузиялық реакциялар (12.5%) мен емдеуді тоқтатудың (1.5%) жиілігі ұқсас болған. Көптеген миеломасы бар, Келикс® препараты мен бортезомибті қабылдаған науқастарда, инфузиялық реакциялардың жиілігі 3% құраған. ЖИТС-пен астасқан Капоши саркомасы бар науқастарда, инфузиялық реакциялар қан кернеулерімен, енгізумен, беттің ісінуімен, бас ауыруымен, қалтыраумен, арқаның ауыруымен, кеуденің қысылуымен және тамақтың бітелуімен және/немесе артериялық гипертониямен сипатталған. Олар науқастардың 5-10%-ында туындайды. Өте сирек жағдайларда инфузиялық реакциялар құрысулармен қатар жүріп отырған. Барлық пациенттерде инфузиялық реакциялар негізінен алғашқы инфузиядан кейін туындап отырған. Препаратты енгізуді уақытша тоқтату әдетте симптомдарының ары қарай емдеусіз басылуына алып келген. Пациенттердің барлығында дерлік симптомдары басылғаннан кейін Келикс® препаратымен емдеуді қайта жаңғыртуға болады және симптомдар қайталанбайды. Инфузиялық реакциялар Келикс® препаратымен емдеудің алғашқы циклынан кейін сирек жағдайда қайта туындайды.

Келиксті® қабылдаған науқастарда анемиямен, тромбоцитопениямен, лейкопениямен және сирек жағдайда нейтропениялық қызбамен қатар жүретін миелосупрессия байқалған.

Стандартты доксорубицин гидрохлоридінің үздіксіз инфузиясын қабылдаған науқастарда стоматит дамыған, ол Келикс® препаратын енгізген кезде жиі кездесіп отырған. Ол емдеуді аяқтауға бөгет болмайды, ал дозасын түзету, егер стоматит пациенттің ас ішуіне кедергі келтірмесе қажет емес. Соңғы жағдайда енгізулердің аралығын 1-2 аптаға арттыруға немесе төмендетуге болады.

Жүректің іркілісті жеткіліксіздігінің даму жиілігі доксорубициннің 450 мг/м² асатын жиынтық дозасында немесе азғантай дозасында – жүрек-қан тамыр жүйесі тарапынан қауіп факторлары бар кезде артуы мүмкін. Миокард биопсиясы кезінде Капоши саркомасына шалдыққан, Келиксті® 460 мг/м² асатын жинақталу дозасын қабылдаған 10 науқастың 9-ында, антрациклиннен туындайтын кардиомиопатия белгілері анықталмаған. Келикс® препаратының ЖИТС-пен астасқан Капоши саркомасы бар науқастарда ұсынылатын дозасы әр 2-3 апта сайын 20 мг/м² құрайды. Кардиоуыттылығы дамуы мүмкін жинақталу дозасына (>400 мг/м²) жету

үшін, 40-60 апта бойына Келикс® препаратымен емдеудің 20-дан астам циклын жүргізу қажет.

Миокард биопсиясы ауқымды ісіктері бар, антрациклиннің жинақталу дозалары 509-1680 мг/м² болған тағы 8 науқасқа жүргізілген. Билингхемнің кардиоуыттылық индексі 0-1.5 құраған. Аталған мәндер кардиоуыттылығының жоқтығын немесе оның дәрежесінің жеңілдігін көрсетеді.

Емдеу және/немесе бақылау кезеңіндегі III фазадағы салыстырмалы зерттеуде кардиоуыттылығының белгілері хаттамаға сәйкес 509 рандомизацияланған пациент әйелдің 58-інде (11.4%) (10-ы Келиксті® 50 мг/м² дозада әр 4 апта сайын, ал 48 – доксорубицинді 60 мг/м² дозада әр 3 апта сайын қабылдаған) анықталған. Кардиоуыттылық критерийлері сол жақ қарынша лықсыту фракциясының тыныштық күйінде, егер ол қалып шегінде қалса, бастапқы мәнімен салыстырғанда, 0.20 және одан көбірек төмендеуіне, ал егер ол қалып шегінен төмендеп кетсе, бұл көрсеткіштің 0.10 және одан да көп төмендеуі болды. Сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының өзгерістерінің негізінде кардиоуыттылық белгілері анықталған Келикс® препараты тобының 10 пациентсінің ешқайсысында, жүректің іркілісті жеткіліксіздігінің дамығаны байқалмаған. Сонымен қатар оның симптомдары доксорубицин тобындағы кардиоуыттылық белгілері бар 48 науқастың 10-ында пайда болған.

Сүт безінің обыры және аналық бездердің обыры бар, Келиксті® 50 мг/м² дозада (жинақталу дозасы 1532 мг/м² жеткен) қабылдаған пациенттерді қоса, ауқымды ісіктері бар науқастарда, жүректің клиникалық маңызды дисфункциясының жиілігі төмен болған. Келиксті® 50 мг/м² дозада қабылдаған 418 пациентте сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясы MUGA-сканерлеудің көмегімен емдеуді бастар алдында, және емдеу кезінде кемінде бір рет өлшенген. 88 пациентте антрациклиннің жинақталу дозасы 400 мг/м² артық болған. Бұл деңгейде стандартты доксорубицинді қолданғанда кардиоуыттылық қаупінің артқаны байқалады. Сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының клиникалық маңызды төмендеуі (мәнінің 45% аз болуы немесе оның бастапқымен салыстырғанда кемінде 20%-ға төмендеуі) 88 пациент әйелдің тек 13-інде (15%) ғана анықталған. Сонымен қатар тек 1 пациент әйел ғана (антрациклиннің 944 мг/м² жинақталу дозасы) жүректің іркілісті жеткіліксіздігінің клиникалық симптомдарының туындауына байланысты емді тоқтатқан.

Доксорубицин кірістірілген біріктірілген химиотерапияны (басқа ДНҚ-байланыстырғыш ісікке қарсы препараттарды қолданғандағы сияқты) қабылдаған пациенттерде, салдарлы жедел миелобластты лейкоз бен миелодиспластикалық синдромның дамыған жағдайлары байқалған. Доксорубицинді қабылдаған барлық пациенттерде мезгіл-мезгіл түрде қан көрсеткіштерін бақылап отыру ұсынылады.

Экстравазация кезінде некроз өте сирек дамыса да, Келикс® тітіркендіргіш әсері бар дәрі болып есептеледі. Препараттың экстравазация симптомдары (ашытып күйдіру, қызару) пайда бола бастаса, инфузияны дереу тоқтатады

және енгізген орынға 30 минуттай мұз басады. Препаратты енгізуді басқа көктамырға жалғастырады.

Келикс® препаратын қолданғанда сирек жағдайларда алдыңғы сәулемен емдеу аясындағы тері реакцияларының қайталанулары болған.

Маркетингтен кейін қолдану тәжірибесі

Келикс® препаратын, маркетингтен кейін қолдану тәжірибесі барысында анықталған жағымсыз реакциялар 9 кестеде сипатталған. Жиілігі төмендегі конвенцияға сәйкес берілген:

Өте жиі $\geq 1/10$

Жиі $\geq 1/100$ және $< 1/10$

Жиі емес $\geq 1/1\ 000$ және $< 1/100$

Сирек $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Өте сирек $< 1/10\ 000$ жеке есептерді қоса

9 кесте. Келикс® препаратын маркетингтен кейін қолдану тәжірибесі барысында анықталған жағымсыз әсерлері

<u>Қатерсіз, қатерлі және нақты анықталмаған жаңа түзілімдер (соның ішінде, кисталар мен полиптер)</u>	
<i>Өте сирек</i>	ауыз қуысының салдарлы қатерлі ісіктері ¹
Қантамыр бұзылулары	
<i>Жиі емес</i>	тромбофлебитті, көктамыр тромбозы және өкпе артериясының тромбозын қоса көктамырлық тромбоэмболиялар
Тері мен теріасты тіндері тарапынан болатын бұзылулар	
<i>Өте сирек</i>	көп формалы эритема, Стивенс-Джонсон синдромы және уытты эпидермальді некролиз

¹ Ауыз қуысының салдарлы обырлы ісіктері жағдайлары, Келикс® препаратын ұзақ уақыт (1 жылдан артық) немесе Келикс® препаратының 720 мг/м² асатын жиынтық дозасын қолданған пациенттерде байқалған.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың қандай-да бір компонентіне жоғары сезімталдық
- жүктілік және лактация кезеңі
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге
- Келикс® препаратын жергілікті емдеумен немесе альфа-интерферонмен жүйелі емдеу тиімді болуы мүмкін ЖИТС-пен астасқан Капоши саркомасы бар пациенттердің емі үшін пайдаланбау керек.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Ауқымды ісіктері бар (аналық бездердің және сүт бездерінің обырын қоса) науқастарда Келикс® препаратын циклофосфамидпен немесе таксандармен бірге қолданғанда уыттылығының артқаны байқалмаған. Келикстің® басқа ісікке қарсы препараттардың уытты әсерін күшейтуі мүмкін екенін ескеру керек. Гепатоуытты дәрілік заттар, бауыр функциясын нашарлата отырып, доксорубицинді уыттылығының артуына алып келуі мүмкін. ЖИТС-пен астасқан Капоши саркомасы бар пациенттерде, стандартты доксорубицин гидроклоридін пайдаланғанда циклофосфамид-индукциялайтын геморрагиялық циститтің өршігені және б-меркаптопуриннің

гепатоуыттылығының күшейгені туралы хабарланған. Қандай-да бір басқа цитоуытты, әсіресе миелоуытты агенттерді бір мезгілде қолданғанда сақтық таныту керек.

Фармацевтикалық өзара әрекеттесуі

Келиксті® инфузияға арналған 5% глюкоза ерітіндісінен басқа ешқандай ерітінділермен араластыруға болмайды. Инфузиялық ерітіндіде бензил спирті сияқты бактериостатикалық қоспалардың болуы, Келикс® препаратының преципитациясын туғызуы мүмкін.

Айрықша нұсқаулар

Келикс®, цитостатикалық емді жүргізу тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен қолданылуы тиіс.

Фармакокинетикалық бейіндердің және дозалау режимдерінің айырмашылықтарын ескере отырып, Келиксті® доксорубицин гидрохлоридінің басқа дәрілік түрлерімен өзара алмастырып пайдаланбау керек.

Кардиоуыттылығы

Келиксті® қабылдап жүрген барлық пациенттерге жүйелі түрдегі ЭКГ-бақылауынан жиі өтіп отыру ұсынылады. Т-тісшесінің тегістелуі, ST сегментінің депрессиясы және қатерсіз аритмия сияқты ЭКГ транзиторлық өзгерістері Келикспен® емдеуді тоқтату үшін міндетті көрсетілімдер болып табылмайды. Алайда QRS кешені вольтажының төмендеуі кардиоуыттылығының көрнекті белгісі болып есептеледі. Мұндай өзгеріс туындаса, миокардтың антрациклиндік зақымдануына жүргізілетін анағұрлым спецификалық тест ретінде эндомиокардиальді биопсияны жүргізу мәселесін қарастыру қажет.

Жүрек функциясын бағалау мен бақылаудың ЭКГ-мен салыстырғандағы анағұрлым спецификалық әдістері, эхокардиография (ЭхоКГ) немесе көпкірісті ангиография (Multigated Angiography – MUGA) әдісімен сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясын өлшеу болып табылады. Бұл әдістер Келикспен® емдеуді бастар алдында жоспарлы түрде қолданылуы тиіс және және мезгіл-мезгіл емдеу кезінде қайталанып отырады. Сол жақ қарынша функциясын бағалау өмір бойына антрациклиннің 450 мг/м² жинақталу дозасын арттыратын Келиксті® әр қосымша енгізер алдында міндетті болып табылады,

Жоғарыда атап өтілген антрациклинмен ем кезіндегі бағалау тестілері мен жүрек қызметін бағалау әдістері мынадай тәртіппен қолданылуы тиіс: ЭКГ бақылауы, сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясын өлшеу, эндомиокардиальді биопсия. Егер тест нәтижесі Келикспен® емдеу курсымен байланысты жүректің зақымдануы болуы мүмкін екендігін көрсетсе, Келиксті® қолдануды жалғастырудың болжамды пайдасы мен кардиоуыттылығының даму қаупінің арақатынасына мұқият баға беру керек.

Жүрек аурулары бар, емге зәру пациенттерде, Келиксті® тек препаратты қолданудың пайдасы пациент үшін қауіптен асатын жағдайда ғана қолдану керек.

Келиксті® қабылдап жүрген, жүрек функциясының бұзылуы бар пациенттерді қадағалап отыру қажет.

Кардиомиопатияға күдік болса, яғни егер, сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясы емдеу басталғанға дейінгі сәйкесінше мәнмен салыстырғанда айтарлықтай азайса және/немесе сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясы болжамды релевантты мәннен аз болса (мысалы, 45%), эндомиокардиальді биопсия жүргізу мәселесін қарастыруға болады, ал емді жалғастырудың пайдалы әсері жүректің қайтымсыз зақымдану қаупімен мұқият салыстырылуы тиіс.

Кардиомиопатияның салдарынан болатын жүректің іркілісті жеткіліксіздігі кенеттен, ЭКГ-дағы ізашар өзгерістерсіз туындауы мүмкін, сонымен қатар емді тоқтатқаннан кейінгі бірнеше аптадан соң пайда болуы мүмкін.

Басқа антрациклиндерді қабылдаған пациенттерді де мұқият қадағалау керек. Доксорубин гидрохлоридінің жиынтық дозасы қандай-да бір алдыңғы (немесе қатарлас), басқа антрациклиндер/антрахинондар немесе, мысалы, 5-фторурацил сияқты кардиоуытты қосылыстармен емдеуді де ескеруі тиіс. Кардиоуыттылығы алдында көкірекорта аймағы сәулелендірілген немесе циклофосфамидпен қатарлас ем қабылдап жүрген пациенттерде антрациклиннің 450 мг/м^2 төмен жинақтық дозалары кезінде де туындауы мүмкін.

Сүт безі мен аналық бездердің обырының (50 мг/м^2) емі кезіндегі кардиоуыттылығының бейіні ЖИТС-КС (20 мг/м^2) бар пациенттердегі осындайға ұқсас болып табылады.

Миелосупрессия

Келикс®, препаратымен емдеу курсы қабылдап жүрген көптеген пациенттерде артынан АИТВ инфекциясымен, қатарлас немесе алдыңғы дәрі-дәрмекпен емнің көп реттік курстарымен байланысты сүйек кемігінің ісіктік зақымдануымен бастапқы миелосупрессия байқалады. Сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі ЖИТС-КС бар пациенттерде дозасын шектейтін жағымсыз әсер болып табылады. Келикс® препаратымен ем жүргізу кезінде сүйек кемігінің бәсеңдеу мүмкіндігіне байланысты, шеткергі қан көрінісін жиі, кемінде препаратты әр енгізер алдында бақылап отыру қажет. Сүйек кемігі функциясының тұрақты түрде ауыр бәсеңдеуі асқын инфекция және қан кетуге себеп болуы мүмкін.

ЖИТС-КС бар пациенттердегі клиникалық сынақтар кезінде блеомицин/винкристинмен емдеу сызбасымен салыстырғанда, оппортунистік инфекциялар Келикс® препаратымен емдеу кезінде жиірек туындап отырған. Пациенттер мен дәрігерлер олардың туындау жиілігінің жоғары екенін білуі және сәйкесінше шараларды қолдануы тиіс.

Салдарлы гематологиялық қатерлі ісіктер

Доксорубинді қоса, біріктірілген химиотерапия қабылдаған пациенттерде (басқа да ДНҚ-байланысқан ісікке қарсы препараттарды

қолданылған кездегідей) жедел салдарлы миелобластты лейкоз бен миелодиспластикалық синдромның дамыған жағдайлары анықталған. Доксорубинді қабылдаған барлық пациенттерде, мезгіл-мезгіл қан көрсеткіштерін бақылап отыру ұсынылады.

Ауыз қуысының салдарлы жаңа түзілімдері

Ауыз қуысының салдарлы қатерлі ісіктері туындаған өте сирек жағдайлар Келикс® препаратымен ұзақ (бір жылдан артық) ем қабылдаған немесе Келикс® препаратының 720 мг/м² асатын жиынтық дозасын қабылдаған пациенттерде байқалған. Ауыз қуысының салдарлы обыры жағдайларының диагнозы Келикс® препаратымен емдеу кезінде де және соңғы дозасынан кейін 6 жылға дейінгі кезеңде қойылып отырған. Пациенттер ауыз қуысының салдарлы обырын көрсететін ауыз қуысының ойылуы немесе кез-келген жайсыздықтың болуына жүйелі түрде қадағалануы тиіс.

Инфузиялық реакциялар

Келикс® препаратын енгізуді бастағаннан кейін бірнеше минут ішінде күрделі және кейде өмірге қауіп төндіретін инфузиялық реакциялар (аллергиялық немесе анафилактоидтық), соның ішінде демікпе, қан кернеулері, есекжем, кеуденің ауыруы, қызба, артериялық гипертензия, тахикардия, қышыну, тершеңдік, еңтігу, беттің ісінуі, қалтырау, арқаның ауыруы, кеуденің қысылуы және тамақтың бітелуі және/немесе гипотензия дамуы мүмкін. Өте сирек жағдайларда инфузиялық реакциялар құрысулардың дамуымен сипатталған. Инфузияны уақытша тоқтата тұру әдетте бұл симптомдарды қосымша емсіз басады. Алайда, аталған симптомдарды емдеуге арналған дәрі-дәрмектік препараттар (мысалы, антигистаминдік препараттар, кортикостероидтар, адреналин және құрысуға қарсы дәрілер), сондай-ақ шұғыл араласуға арналған жабдықтар дереу қолдану үшін дайын тұруы тиіс. Пациенттердің көпшілігі үшін емдеу курсы барлық симптомдары қайта туындамайтындай етіп басылғаннан кейін жаңғыртуға болады. Инфузияға реакциялар сирек жағдайда алғашқы емдеу циклынан кейін сирек қайталаынады. Инфузияға білінетін реакциялар қауіпін жоққа шығару үшін, бастапқы дозасы минутына 1 мг аспайтын жылдамдықпен енгізілуі тиіс.

Қатарлас қант диабеті бар пациенттер

Келикс® препаратының әр құтысының ішінде сахароза бар екендігін және, дозасының инфузияға арналған 5% (50 мг/мл) глюкоза ерітіндісінде енгізілетінін ескеру керек.

Балалар. Балаларда қолданылу тәжірибесі шектеулі. Келиксті® 18 жасқа толмаған пациенттерге қолдану ұсынылмайды.

Жүктілік және лактация кезеңі

Жүктілік кезінде доксорубин гидрохлоридін қолдану туа біткен күрделі ақаулардың дамуын туғызады. Осыған байланысты Келикс® препараты жүкті әйелдерге қарсы көрсетілмеді. Бала көтеретін жастағы әйелдерге, олар немесе олардың ер жұбы Келикс® препаратын қабылдап жүрген

кезде, сондай-ақ Келикс® препаратымен емдеу курсы аяқталғаннан кейін алты ай бойы жүктіліктен сақтануы керек.

Келикс® препаратының ана сүтімен шығарылуы туралы деректер жоқ. Емшектегі балаларда аса күрделі жағымсыз реакциялардың дамуы ықтималдығын ескере отырып, Келикс® препаратымен емдеу басталғанға дейін емшекпен емізуді тоқтату қажет.

Көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Келикс® автокөлік басқаруға немесе күрделі механизмдермен жұмыс жасауға әсер етпейді немесе болар-болмас әсер етеді. Клиникалық зерттеулерде Келиксті® қабылдаған пациенттерде бас айналуы мен ұйқышылдықтың сирек жағдайлары байқалған (<5%). Осындай жағымсыз реакциялар пайда болса, пациенттер автокөлік жүргізуден және механизмдерді басқарудан бас тартуы қажет.

Артық дозалануы

Симптомдары: доксорубицин гидрохлоридімен артық дозаланған кезде оның уытты әселері, соның ішінде мукозит, лейкопения және тромбоцитопения күшейеді.

Емі: сүйек кемігі функциясының күрт бәсеңдеуі кезінде жедел артық дозаланған жағдайда науқасты ауруханаға жатқызып емдеген дұрыс, антибиотиктерді қолдану, тромбоциттік және лейкоциттік масса трансфузиясын және мукозиттің симптоматикалық емін қолдану керек.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Алюминий қақпақпен қаусырылған «flip-off» қақпақшасы бар және бромбутил резеңке тығынмен тығындалған, сыйымдылығы 30 мл I типті түссіз мөлдір шыныдан жасалған құтыға препарат 25 мл салынған.

1 құты медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды! Сұйылтқаннан кейін дайындалған ерітіндіні 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада 24 сағаттан асырмай сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

20 ай.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

ТТҮ Биофарм компани Лтд., Таюань, Тайвань (Қытай провинциясы)

Қаптаушы

Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия
Турнхоутсвег 30, В-2340 Бирс

Тіркеу куәлігінің иесі

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы

Қазақстан Республикасындағы «Джонсон & Джонсон» ЖШҚ филиалы
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com