

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «19» января 2017 г.
№N006106

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Келикс®

Торговое название

Келикс®

Международное непатентованное название

Доксорубицин

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 2 мг/мл

Состав

1 мл препарата содержит

активное вещество - доксорубицина гидрохлорид 2.00 мг (эквивалентно 1.87 мг доксорубицину),

вспомогательные вещества: N-(карбонил-метоксиполиэтиленгликоль 2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина натриевая соль (MPEG-DSPE), фосфатидилхолин полностью гидрогенизированный соевый (HSPC), холестерин, аммония сульфат, сахароза, гистидин, кислота хлороводородная или натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание

Полупрозрачная суспензия красного цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые антибиотики.

Антрациклины. Доксорубицин.

Код АТХ L01DB01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Келикс® представляет собой пегилированную липосомальную форму доксорубина гидрохлорида, длительно циркулирующего в крови.

Липосомы содержат поверхностносвязанные гидрофильные полимеры метоксиполиэтиленгликоля (МПЭГ). Эти линейные группы МПЭГ создают выступающую над поверхностью липосом защитную оболочку, уменьшающую возможность взаимодействия между липидной двухслойной мембраной и компонентами плазмы, что позволяет удлинить время циркуляции препарата Келикс® в кровотоке. Достаточно малый размер пегилированных липосом (средний диаметр приблизительно 100 нм) позволяет им проникать через дефекты кровеносных сосудов опухоли. Пегилированные липосомы имеют также липидную матрицу с низкой проницаемостью и внутреннюю водную буферную систему, что в комбинации позволяет удерживать доксорубин внутри липосомы во время его циркуляции в кровотоке.

Фармакокинетика препарата Келикс® значительно отличается от фармакокинетики стандартных препаратов доксорубина гидрохлорида. В низких дозах (10-20 мг/м²) Келикс® обнаруживает линейную фармакокинетику, в более высоких дозах (10-60 мг/м²) – нелинейную. Стандартный доксорубин гидрохлорид имеет значительное распределение в тканях (объем распределения: 700-1100 л/м²) и быстрый клиренс (24-73 л/г/м²). В отличие от него Келикс® находится преимущественно в объеме сосудистой жидкости и клиренс доксорубина из крови зависит от липосомального носителя. Доксорубин становится биодоступным после транссудации липосом и их попадания в ткани.

При применении эквивалентных доз концентрация в плазме и величина площади под кривой (AUC) для препарата Келикс®, представленного преимущественно пегилированным липосомальным доксорубин гидрохлоридом (содержащего от 90% до 95% измеренного доксорубина), значительно выше показателей, полученных для стандартных (непегилированных нелипосомальных) композиций доксорубина гидрохлорида.

Популяционная фармакокинетика

Популяционный анализ фармакокинетики препарата Келикс® проводили у 120 пациентов, принимавших участие в 10 клинических исследованиях. Фармакокинетика препарата Келикс® в диапазоне доз 10-60 мг/м² описывалась двухкамерной нелинейной моделью нулевого порядка и выведением Michaelis-Menten. Клиренс препарата Келикс® составил в среднем 0.030 л/ч/м² (0.008-0.152 л/ч/м²); объем распределения – 1.93 л/м² (0.96-3.85 л/м²); период полувыведения – 73.9 ч (24-231 ч).

Пациенты с раком молочной железы

Фармакокинетика препарата Келикс® у 18 больных раком молочной железы была сходной с таковой у 120 пациентов с различными злокачественными опухолями. Клиренс составлял в среднем 0,16 л/ч/м²

(0.008-0.027 л/ч/м²); объем распределения – 1.46 л/м² (1.10-1.64 л/м²); период полувыведения – 71.5 ч (45.2-98.5 ч).

Пациенты с раком яичников

Фармакокинетика препарата Келикс[®] у 11 больных раком яичников была сходной с таковой у 120 больных с различными злокачественными опухолями. Клиренс составлял в среднем 0.021 л/ч/м² (0.009-0.041 л/ч/м²); объем распределения – 1.95 л/м² (1.67-2.40 л/м²); период полувыведения – 75.0 ч (36.1-125 ч).

Пациенты со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши

Фармакокинетика препарата Келикс[®] определялась у 23 больных саркомой Капоши, которые получали препарат однократно в дозе 20 мг/м² внутривенно в течение 30 минут. Результаты анализа фармакокинетики препарата Келикс[®] (представляющего собой пегилированный липосомальный доксорубицина гидрохлорид с низким содержанием стандартного доксорубицина гидрохлорида) после введения доз 20 мг/м² приведены в табл. 1.

Таблица 1. Показатели фармакокинетики препарата Келикс[®] у больных СПИД-ассоциированной саркомой Капоши (M±m)

Показатели	20 мг/м ² (n=23)
Максимальная концентрация в плазме* (мкг/мл)	8.34±0.49
Клиренс из плазмы (л/ч/м ²)	0.041±0.004
Объем распределения (л/м ²)	2.72±0.120
AUC (мкг/мл.ч)	590.00±58.7
Период полувыведения λ1 (ч)	5.2±1.4
Период полувыведения λ2 (ч)	55.0±4.8

*измеряли в конце 30-минутной инфузии

Фармакодинамика

Действующим веществом препарата Келикс[®] является доксорубицина гидрохлорид – цитотоксический антрациклиновый антибиотик, выделяемый из *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Точный механизм противоопухолевого действия доксорубицина неизвестен. Полагают, что цитотоксический эффект обусловлен его способностью ингибировать синтез ДНК, РНК и белков путем внедрения доксорубицина между соседними парами оснований двойной спирали ДНК, что препятствует разворачиванию спирали для последующей репликации.

В рандомизированном исследовании III фазы Келикс[®] сравнивался с доксорубицином у 509 пациенток с метастатическим раком молочной железы. Это исследование подтвердило, что Келикс[®] по эффективности не уступает доксорубицину. При анализе выживаемости без прогрессирования отношение рисков составило 1.00 (95% доверительный интервал при отношении рисков 0.82-1.22). Значение отношения рисков, рассчитанное с поправкой на прогностические факторы, соответствовало его значению в популяции пациентов с назначенным лечением (ITT).

Риск развития кардиотоксичности, который зависит от кумулятивной дозы антрациклина, при лечении препаратом Келикс[®] был значительно ниже, чем при применении доксорубицина (отношение рисков 3.16, p<0.001).

При кумулятивных дозах препарата Келикс® более 450 мг/м² клинические признаки кардиотоксичности отсутствовали.

В клиническом исследовании III фазы Келикс® сравнивался с топотеканом у 474 пациенток с эпителиальным раком яичников, утративших ответ на химиотерапию первой линии на основе платины. У больных, получавших Келикс®, общая выживаемость была выше, чем в группе топотекана (отношение рисков 1.216; 95% ДИ 1.000-1.478, p=0.050). Выживаемость через 1, 2 и 3 года в группе препарата Келикс® составила 56.3%, 34.7% и 20.2%, соответственно, а в группе топотекана – 54.0%, 23.6% и 13.2%.

В подгруппе пациенток, чувствительных к препаратам платины, разница общей выживаемости была более значительной – отношение рисков составило 1.432 (95% ДИ 1.066-1.923; p=0.017), Выживаемость через 1, 2 и 3 года составила 74.1%, 51.2% и 28.4%, соответственно, в группе препарата Келикс® и 66.2%, 31.0% и 17.5% в группе топотекана.

В подгруппе пациенток, рефрактерных к препаратам платины, результаты лечения были сходными: отношение шансов 1.069 (95% ДИ 0.823-1.387, p=0.618). Через 1, 2 и 3 года выживаемость в группе препарата Келикс® составила 41.5%, 21.1% и 13.8%, соответственно, а в группе топотекана – 43.2%, 17.2% и 9.5%.

В рандомизированном, параллельном, открытом, многоцентровом исследовании III фазы сравнивали безопасность и эффективность комбинированной терапии препаратом Келикс® с бортезомибом и монотерапии бортезомибом у 646 больных множественной миеломой, получивших по крайней мере 1 линию химиотерапии, у которых не было отмечено прогрессирования во время терапии на основе антрациклина. Комбинированная терапия препаратом Келикс® с бортезомибом привела к значительному увеличению времени до прогрессирования (первичная конечная точка) по сравнению с монотерапией бортезомибом; снижение риска составило 35% (95% ДИ 21-47%, p<0.0001; всего было зарегистрировано 407 исходов). Медиана времени до прогрессирования составила 6.9 месяцев при монотерапии бортезомибом и 8.9 месяцев при применении препарата Келикс® с бортезомибом. На основании промежуточного анализа, предусмотренного протоколом (когда было зарегистрировано 249 случаев прогрессирования) исследование было прекращено досрочно, учитывая более высокую эффективность комбинированной терапии. При промежуточном анализе выявлено снижение риска прогрессирования на 45% (95% ДИ 29-57%, p<0.0001). Медиана времени до прогрессирования у больных, получавших монотерапию бортезомибом или комбинированную терапию препаратом Келикс® с бортезомибом, составила 6.5 и 9.3 месяцев, соответственно.

Показания к применению

- распространенный рак яичников при неэффективности химиотерапии первой линии препаратами платины

- монотерапия метастатического рака молочной железы при наличии повышенного риска кардиологических осложнений
 - прогрессирующая множественная миелома (в комбинации с бортезомибом) у пациентов, которые получили, как минимум, один курс химиотерапии и перенесли трансплантацию костного мозга, или которым трансплантация не показана
 - СПИД-ассоциированная саркома Капоши (СК) у пациентов с низким уровнем CD4 (< 200 CD4 лимфоцитов/мм³) и распространенной слизисто-кожной или висцеральной формой болезни.
- Келикс® может применяться для системной химиотерапии первой линии или для химиотерапии второй линии у больных с саркомой Капоши, прогрессирующей на фоне комбинированной системной химиотерапии, включающей, по крайней мере, два из следующих агентов – винка алкалоид, блеомицин и стандартный доксорубицин (или другой антрациклин), или пациентов, которые не переносят такую терапию.

Способ применения и дозы

Келикс® обладает специфическими фармакокинетическими свойствами и не должен применяться чередующимися циклами терапии с традиционным доксорубином.

Келикс® следует вводить только под наблюдением квалифицированного онколога, имеющего опыт введения цитотоксических агентов.

Рак молочной железы/яичников

Келикс® вводится внутривенно капельно после разведения 5% раствором глюкозы – по 50 мг/м² площади тела пациента один раз в 4 недели.

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

Лечение продолжают до тех пор, пока пациентка нормально переносит терапию и не наступает прогрессирование заболевания.

Первое введение осуществляют со скоростью не более 1 мг/мин для того, чтобы снизить риск развития инфузионных реакций. При отсутствии реакций последующие инфузии можно проводить в течение 60 минут.

Введение препарата больным, у которых отмечались инфузионные реакции на предыдущее введение, следует модифицировать следующим образом: 5% расчетной дозы вводят медленно в течение 15 минут. При отсутствии реакции введение продолжают с удвоенной скоростью в течение еще 15 минут. При хорошей переносимости инфузию продолжают в течение последующего часа (общая продолжительность введения 90 минут).

СПИД-ассоциированная Саркома Капоши

Келикс® вводится внутривенно в дозе 20 мг/м² площади тела пациента каждые две-три недели. Следует избегать интервалов менее 10 дней, поскольку в таких случаях нельзя предотвратить накопление лекарственного средства и повышение токсичности. Для достижения терапевтического эффекта рекомендуется проводить курс лечения

пациентов в течение двух-трех месяцев. Лечение продолжают при необходимости поддержания терапевтического эффекта.

Дозу препарата Келикс® разводят в 250 мл 5 % раствора глюкозы для инфузий и вводят путем внутривенной инфузии в течение 30 минут.

Множественная миелома

Келикс® применяется в дозе 30 мг/м² площади тела пациента на 4-й день 3-недельного цикла лечения бортезомибом в виде 1-часовой инфузии сразу после инфузии бортезомиба. Бортезомиб применяется в дозе 1.3 мг/м² площади тела пациента на 1, 4, 8 и 11-й день каждого 3-недельного цикла. Терапию следует проводить до тех пор, пока лечение переносится пациентом и достигается терапевтический эффект.

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

Внутривенный катетер и систему следует промыть 5% раствором глюкозы для инфузий между введениями двух лекарственных средств. По медицинским показаниям введение двух медикаментов на 4-й день цикла может быть отложено до 48 часов. Введение бортезомиба следует осуществлять с интервалом минимум в 72 часа. Первое введение препарата Келикс® должно длиться 90 мин, а именно:

- 10 мл в течение первых 10 мин
- 20 мл в течение последующих 10 мин
- 40 мл в течение последующих 10 мин
- завершают введение таким образом, чтобы общая длительность инфузии составляла 90 мин.

При переносимости последующие введения Келикс® осуществляются в течение 1 часа. При возникновении реакции на введение Келикс® инфузию прекращают и после устранения симптомов повторяют введение остатков препарата в течение 90 мин, как описано ниже:

- 10 мл в течение первых 10 мин
- 20 мл в течение последующих 10 мин
- 40 мл в течение последующих 10 мин
- завершают введение таким образом, чтобы общая длительность инфузии составляла 90 мин.

Введение может выполняться в периферическую вену или центральный катетер.

При появлении первых признаков инфузионной реакции следует немедленно прекратить введение препарата, назначить премедикацию (антигистаминный препарат и/или коротко действующий кортикостероид) и возобновить введение с меньшей скоростью.

Модификация режима дозирования

В случае развития нежелательных явлений, таких как ладонно-подошвенный синдром (ЛПЭ), стоматит или гематологическая токсичность, доза препарата Келикс® может быть снижена или отложена. Рекомендации относительно модификации дозы препарата Келикс® при наличии этих нежелательных эффектов приведены далее в таблицах.

Степени токсичности, приведенные в таблицах, основываются на критериях общей токсичности согласно рекомендациям Национального института рака (NCI-CTC).

В таблицах для ЛПЭ (табл. 2) и стоматита (табл. 3) приведены схемы для модификации дозы при лечении рака молочной железы или яичника (модификация рекомендованного 4-недельного цикла лечения); если те же токсические эффекты появляются у пациентов со СПИД-ассоциированной СК, рекомендованный 2-3-недельный цикл лечения может быть модифицирован аналогичным способом.

В таблице гематологической токсичности (табл. 4) приведена схема для модификации доз только у пациентов с раком молочной железы или яичника.

Таблица 2. Ладонно-подошвенная эритродизэстезия			
Степень токсичности после предыдущего введения Келикс®	Неделя, после предыдущего введения препарата Келикс®		
	4 неделя	5 неделя	6 неделя
I степень (умеренная эритема, отек, или десквамация, не влияющие на повседневную деятельность)	Вводить следующую дозу, за исключением тех пациентов, у которых ранее отмечалась 3-4 степень (в этом случае подождать дополнительную неделю)	Вводить следующую дозу за исключением тех пациентов, у которых ранее отмечалась 3-4 степень (в этом случае подождать дополнительную неделю)	Снизить дозу на 25%; вернуться к 4-недельному интервалу между введениями
II степень (эритема, десквамация, отек, влияющие на повседневную деятельность, но не препятствующие нормальной физической активности; маленькие волдыри или изъязвления)	Подождать дополнительную неделю	Подождать дополнительную неделю	Снизить дозу на 25%; вернуться к 4-недельному интервалу между введениями
III степень (волдыри, изъязвления, отеки, мешающие ходьбе или повседневной активности, пациент не может носить обычную одежду)	Подождать дополнительную неделю	Подождать дополнительную неделю	Отменить препарат
IV степень (диффузные или локальные процессы, приводящие к инфекционным осложнениям, постельному режиму или госпитализации)	Подождать дополнительную неделю	Подождать дополнительную неделю	Отменить препарат

Таблица 3. Стоматит			
Степень токсичности	Неделя, после предыдущего введения препарата Келикс®		
	4 неделя	5 неделя	6 неделя
I (безболезненные язвы, эритема или слабо выраженная болезненность)	Вводить следующую дозу, за исключением тех пациентов, у которых ранее отмечалась 3-4 степень. В этом случае подождать дополнительную неделю	Вводить следующую дозу, за исключением тех пациентов, у которых ранее отмечалась 3-4 степень. В этом случае подождать дополнительную неделю	Снизить дозу на 25%; вернуться к 4-недельному интервалу между введениями или отменить препарат по индивидуальному заключению врача
II (болезненные язвы, эритема, отеки, но пациент может принимать пищу)	Подождать дополнительную неделю	Подождать дополнительную неделю	Снизить дозу на 25%; вернуться к 4-недельному интервалу между введениями или отменить препарат по индивидуальному заключению врача
III (болезненные язвы, эритема, отеки - пациент не может принимать пищу)	Подождать дополнительную неделю	Подождать дополнительную неделю	Отменить препарат
IV (состояние требует парентерального или энтерального питания)	Подождать дополнительную неделю	Подождать дополнительную неделю	Отменить препарат

Таблица для модификации режима дозирования в связи с развитием гематологической токсичности.

Таблица 4. Гематологическая токсичность			
Степень	Абсолютное число нейтрофилов (ANC) (в 1 мм ³)	Тромбоциты (в 1 мм ³)	Изменение режима дозирования
I	1500-1900	75000 - 150000	Продолжение терапии без снижения дозы
II	1000 - <1500	50000 - < 75000	Ждать до повышения показателя ANC до 1500 и более и тромбоцитов до 75000 и более, затем продолжить лечение без снижения дозы.
III	500 - <1000	25000 - < 50000	Ждать до повышения показателя ANC до 1500 и более и тромбоцитов до 75000 и более, затем продолжить лечение без снижения дозы.
IV	Менее 500	Менее 25000	Ждать до повышения показателя ANC до 1500 и более и тромбоцитов до 75000 и более, затем продолжить лечение, снизив дозу на 25% или продолжить лечение в той же дозе совместно с поддерживающей терапией фактором роста.

Для пациентов с множественной миеломой, применяющих Келикс® в комбинации с бортезомибом, при развитии ЛПЭ или стоматита дозу препарата Келикс® изменяют, как описано в таблицах 2 и 3 соответственно. В таблице 5 приведены рекомендации по модификации режима дозирования у больных множественной миеломой. Более подробную информацию о режиме дозирования бортезомиба и коррекции дозы см. в инструкции по медицинскому применению этого препарата.

Таблица 5. Модификация дозы для комбинированной терапии Келикс® + бортезомиб для пациентов с множественной миеломой		
Состояние пациента	Келикс®	Бортезомиб
Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и количество нейтрофилов $< 1000/\text{мм}^3$	Не вводить, если состояние наступило до 4-го дня цикла лечения; если после 4-го дня – снизить следующую дозу на 25%.	Снизить следующую дозу на 25%
В какой-либо день применения после 1-го дня каждого цикла: тромбоциты $< 25000/\text{мм}^3$ гемоглобин < 8 г/дл нейтрофилы $< 500/\text{мм}^3$	Не вводить, если состояние наступило до 4-го дня цикла лечения; если после 4-го дня – снизить следующую дозу на 25% в следующих циклах, если доза бортезомиба снижена в связи с гематологической токсичностью. *	Не вводить, если 2 или более доз не было введено в течение цикла, снизить дозу на 25% в следующих циклах.
Негематологические токсические проявления 3-й или 4-й степени, связанные с терапией	Не вводить до тех пор, пока состояние не восстановится до степени < 2 и снизить дозу на 25% при всех последующих введениях.	Не вводить до тех пор, пока выраженность проявлений не снизится хотя бы до 2-й степени и снизить дозу на 25% при всех последующих введениях.
Нейропатическая боль или периферическая нейропатия	Нет необходимости в модификации дозы.	См. инструкцию по медицинскому применению бортезомиба.

* Для получения более детальной информации по дозированию бортезомиба и коррекции дозы, обратитесь к инструкции по применению бортезомиба.

Пациенты с нарушением функции печени

При уровне билирубина от 1.2 до 3 мг/дл начальную дозу снижают на 25%. Если уровень билирубина превышает 3.0 мг/дл, начальную 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 100%. Келикс® можно назначать пациентам с метастазами в печени с сопутствующим повышением уровня билирубина и активности печеночных ферментов, до 4 раз превышающих верхнюю границу нормы. Перед введением препарата Келикс® следует провести клинико-

лабораторное исследование функции печени, включая определение активности АЛТ/АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина.

Пациенты с нарушением функции почек

Доксорубин метаболизируется в печени и выводится с желчью, поэтому коррекции режима дозирования не требуется. У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин фармакокинетика препарата Келикс® не изучалась.

Пациенты со СПИД-ассоциированной Саркомой Капоши, перенесшие спленэктомию

Опыт применения препарата Келикс® у подобных пациентов отсутствует поэтому лечение этим препаратом не рекомендуется.

Дети

Опыт применения у детей ограничен. Келикс® не рекомендуется назначать пациентам в возрасте менее 18 лет.

Пожилые пациенты

Популяционный анализ фармакокинетики показал, что возраст (в диапазоне 21-75 лет) не оказывает существенного влияния на фармакокинетику препарата Келикс®.

Правила приготовления, введения и хранения раствора для инфузий

Келикс® не предназначен для внутримышечного или подкожного введения.

Келикс® нельзя вводить струйно или в неразведенном виде.

Не использовать в случае наличия осадка или каких-либо твердых частиц.

НЕ СМЕШИВАТЬ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ.

При работе с препаратом необходимо соблюдать правила обращения с противоопухолевыми препаратами. Необходимо использование перчаток. В случае попадания препарата Келикс® на кожу или слизистые оболочки немедленно промойте этот участок водой с мылом.

Определите дозу препарата Келикс®, необходимую для введения (в соответствии с рекомендуемым режимом и площадью поверхности тела пациента). Наберите требуемый объем препарата в стерильный шприц. Все манипуляции с препаратом следует проводить в строгом соответствии с правилами асептики, так как препарат не содержит консервантов или бактериостатических добавок. Перед введением соответствующую дозу препарата Келикс® следует развести в 5% растворе глюкозы для инфузий – при расчетной дозе менее 90 мг концентрат разводят в 250 мл, при дозе 90 мг и более – в 500 мл. Рекомендуется вводить препарат Келикс® немедленно после разведения 5% раствором глюкозы для инфузий. В случаях, когда это невозможно, приготовленный раствор следует хранить при температуре от 2°C до 8°C и использовать в течение 24 ч.

Келикс® нельзя смешивать ни с какими другими растворами, кроме 5% раствора глюкозы для инфузий. Присутствие в инфузионном растворе бактериостатических добавок, таких как бензиловый спирт, может вызвать преципитацию препарата Келикс®.

Частично использованные флаконы дальнейшему применению не подлежат, их следует уничтожать в установленном порядке.

Для минимизации риска возникновения инфузионных реакций стартовая скорость инфузии должна составлять 1 мг/мин. При отсутствии признаков реакции следует продолжить инфузию в течение рекомендованного времени. Если у пациента появляются симптомы инфузионной реакции, следует немедленно прекратить инфузию, провести необходимую премедикацию (антигистаминные препараты и/или глюкокортикостероиды короткого действия) и возобновить инфузию с более медленной скоростью.

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

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

Побочные действия

В клинических исследованиях у больных раком молочной железы и яичников (50 мг/м² каждые 4 недели) самым распространенным нежелательным эффектом был ладонно-подошвенный синдром. Общая его частота составляла 44.0-46.1%. Ладонно-подошвенный синдром в большинстве случаев был легким, а тяжелый (III степени) синдром наблюдался в 17-19.5% случаев. Частота угрожающих жизни случаев (IV степени) была менее 1%. Ладонно-подошвенный синдром нечасто приводил к полной отмене препарата (3.7-7.0%). Он характеризуется болезненными, макулярными, красными кожными высыпаниями, которые обычно возникают после 2-3 циклов химиотерапии. Состояние, как правило, улучшается через 1-2 недели, однако в некоторых случаях высыпания полностью исчезают через 4 недели и более. Для профилактики и лечения ладонно-подошвенного синдрома применялся пиридоксин в дозе 50-150 мг/сут и кортикостероиды, однако эти средства не изучались в клинических исследованиях III фазы. Другие методы лечения и профилактики ладонно-подошвенного синдрома включают: поддержание рук и ног в прохладном состоянии, погружение их в холодную воду (компрессы, ванны или плавание), избегание излишнего воздействия теплой/горячей воды и обеспечение отсутствия их сдавливания (избегать ношения плотно облегающих носков, перчаток или обуви). Проявления этого осложнения в первую очередь зависят от режима дозирования и могут быть уменьшены за счет увеличения интервала между введениями на 1-2 недели. Однако эти реакции могут быть выраженными и потребовать прекращения терапии. Стоматит/мукозит также часто наблюдались у больных раком молочной железы и яичников, в то время как у больных со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши, (20 мг/м² каждые 2 недели), основным побочным

эффектом была миелосупрессия (в основном лейкопения). Ладонно-подошвенный синдром наблюдался у 16% больных множественной миеломой, получавших Келикс® в комбинации с бортезомибом. Частота ладонно-подошвенного синдрома 3 степени составила 5%. Случаев ладонно-подошвенного синдрома 4 степени не было. При комбинированной терапии препаратом Келикс® и бортезомибом основными лекарственными нежелательными реакциями были тошнота (40%), диарея (35%), нейтропения (33%), тромбоцитопения (29%), рвота (28%), утомляемость (27%) и запор (22%).

Клинические исследования у больных раком молочной железы: В клиническом исследовании III фазы (197-328) 509 пациенток с распространенным раком молочной железы, которым ранее не проводилась терапия по поводу метастатического рака, получали препарат Келикс® (n=254) в дозе 50 мг/м² каждые 4 недели или доксорубицин (n=255) в дозе 60 мг/м² каждые 3 недели. Ниже перечислены нежелательные явления, которые при лечении доксорубицином встречались чаще, чем при применении препарата Келикс®: тошнота (54% и 37%, соответственно, III/IV степени 5% и 3%), рвота (31% и 19%; III/IV степени 4% и <1%), любая алопеция (66% и 20%), выраженная алопеция (54% и 7%) и нейтропения (10% и 4%, III/IV степени 8% и 2%).

Мукозит (23% и 13%, III/IV степени 4% и 2%) и стоматит (22% и 15%, III/IV степени 5% и 2%) при лечении препаратом Келикс® встречались чаще, чем при лечении доксорубицином. Средняя длительность основных тяжелых (III/IV степени) нежелательных явлений в обеих группах составляла 30 дней и менее. В табл. 6 перечислены все нежелательные эффекты, наблюдавшиеся у больных, которые получали препарат Келикс®. Частота угрожающих жизни (IV степени) гематологических эффектов была <1%, а сепсиса – 1%. Применение факторов роста и трансфузии потребовались в 5.1% и 5.5% случаев, соответственно.

Частота клинически значимых лабораторных нарушений (III и IV степени) в этой группе была низкой. Повышение уровней общего билирубина, АСТ и АЛТ наблюдалось у 2.4%, 1.6% и <1% больных, соответственно. Клинически значимого повышения сывороточного уровня креатинина отмечено не было.

Таблица 6. Побочные действия, отмеченные в ходе клинических исследований у больных раком молочной железы, получавших лечение препаратом Келикс® (50 мг/м² каждые 4 недели).

Побочные действия распределены по степени тяжести, системам и терминам MedDRA: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Побочные действия по системам	Любой степени тяжести (n=254) ($\geq 5\%$)	III/IV степени (n=254) ($\geq 5\%$)	Любой степени тяжести (n=404) (1-5%) Не зарегистрированные в предыдущих исследованиях

Инфекции			
<i>Часто</i>	фарингит		фолликулит, грибковая инфекция, «лихорадка» (негерпетическая), инфекции верхних дыхательных путей
<i>Нечасто</i>		фарингит	
Кровь и лимфатическая система			
<i>Часто</i>	лейкопения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения	лейкопения, анемия	тромбоцитопения
<i>Нечасто</i>		нейтропения	
Метаболизм и питание			
<i>Очень часто</i>	анорексия		
<i>Часто</i>		анорексия	
Нервная система			
<i>Часто</i>	парестезии	парестезии	периферическая невропатия
<i>Нечасто</i>	сонливость		
Орган зрения			
<i>Часто</i>			слезотечение, туман перед глазами
Сердце			
<i>Часто</i>			желудочковые аритмии
Система дыхания, грудная клетка и средостение			
<i>Часто</i>			кровотечение из носа
Желудочно-кишечный тракт			
<i>Очень часто</i>	тошнота, стоматит, рвота		
<i>Часто</i>	боль в животе, запор, диарея, диспепсия, язвы во рту	боль в животе, диарея, тошнота, стоматит	боль во рту
<i>Нечасто</i>		язвы во рту, запор, рвота	
Кожа и подкожные ткани			
<i>Очень часто</i>	ладонно-подошвенный синдром, алопеция, сыпь	ладонно-подошвенный синдром	
<i>Часто</i>	сухость кожи, изменение цвета кожи, нарушение пигментации, эритема	сыпь	буллезная сыпь, дерматит, эритематозная сыпь, изменения ногтей, шелушение кожи
<i>Нечасто</i>		нарушение	

		пигментации, эритема	
Скелетно-мышечная система и соединительная ткань			
<i>Часто</i>			судороги в мышцах, боль в костях, скелетно- мышечные боли
Репродуктивная система и молочные железы			
<i>Часто</i>			боль в молочных железах
Общие и местные реакции			
<i>Очень часто</i>	астения, утомляемость, мукозит		
<i>Часто</i>	слабость, лихорадка, боль	астения, мукозит	отек, отек нижних конечностей
<i>Нечасто</i>		утомляемость, слабость, боль	

Клинические исследования у больных раком яичников: В клинических исследованиях 512 больных раком яичников (подгруппа из 876 пациенток с солидными опухолями) получали препарат Келикс® в дозе 50 мг/м². Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся у больных в группе препарата Келикс®, приведены в таблице 7.

Таблица 7. Побочные действия, отмеченные в ходе клинических исследований у больных раком яичников, получавших препарат Келикс® (50 мг/м² каждые 4 недели).

Побочные действия распределены по степени тяжести, системам и терминам MedDRA: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Побочные действия по системам	Любой тяжести (n=512) ($\geq 5\%$)	III/IV степени (n=512) ($\geq 5\%$)	Любой тяжести (n=512) (1-5%)
Инфекции			
<i>Часто</i>	фарингит		инфекции, молочница полости рта, опоясывающий герпес, инфекция мочевыводящих путей
<i>Нечасто</i>		фарингит	
Кровь и лимфатическая система			
<i>Очень часто</i>	лейкопения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения	нейтропения	
<i>Часто</i>		лейкопения, анемия, тромбоцитопения	гипохромная анемия
Иммунные нарушения			
<i>Часто</i>			аллергическая реакция
Метаболизм и питание			
<i>Очень часто</i>	анорексия		

<i>Часто</i>			дегидратация, кахексия
<i>Нечасто</i>		анорексия	
Психические нарушения			
<i>Часто</i>			тревога, депрессия, бессонница
Нервная система			
<i>Часто</i>	парестезии, сонливость		головная боль, головокружение, невропатия, гипертония
<i>Нечасто</i>		парестезии, сонливость	
Орган зрения			
<i>Часто</i>			конъюнктивит
Сердце			
<i>Часто</i>			сердечно-сосудистое нарушение
Сосудистые нарушения			
<i>Часто</i>			вазодилатация
Система дыхания, грудная клетка и средостение			
<i>Часто</i>			одышка, усиление кашля
Желудочно-кишечный тракт			
<i>Очень часто</i>	запор, диарея, тошнота, стоматит, рвота		
<i>Часто</i>	боль в животе, диспепсия, язвы во рту	тошнота, стоматит, рвота, боль в животе, диарея	язвы во рту, эзофагит, тошнота и рвота, гастрит, дисфагия, сухость во рту, вздутие живота, гингивит, извращение вкуса
<i>Нечасто</i>		запор, диспепсия, язвы во рту	
Кожа и подкожные ткани			
<i>Очень часто</i>	ладонно- подошвенный синдром, алопеция, сыпь	ладонно- подошвенный синдром	
<i>Часто</i>	сухость кожи, изменение цвета кожи	алопеция, сыпь	везикуло-буллезная сыпь, эксфолиативный дерматит, изменение кожи, макулопапулярная сыпь, потливость, акне, язвы кожи
Скелетно-мышечная система и соединительная ткань			
<i>Часто</i>			боль в спине, миалгии
Почки и мочевыводящие пути			

Часто			дизурия
Репродуктивная система и молочные железы			
Часто			вагинит
Общие и местные реакции			
Очень часто	астения, поражение слизистых оболочек лихорадка, боль	астения, поражение слизистых оболочек, боль лихорадка	ознобы, боль в груди, недомогание, периферические отеки
Часто			
Нечасто			
Исследования			
Часто			снижение массы тела

Миелосупрессия в большинстве случаев была легкой или умеренной и контролируемой. Сепсис, связанный с лейкопенией, развивался нечасто (<1%). Применение факторов роста потребовалось менее чем в 5% случаев, а трансфузии – примерно в 15% (см. раздел Способ применения и дозы»).

В клинических исследованиях у 410 больных раком яичников клинически значимые отклонения лабораторных показателей при лечении препаратом Келикс® включали в себя повышение уровней общего билирубина (обычно у пациенток с метастазами в печень) (5%) и сывороточного креатинина (5%). Повышение активности АСТ отмечалось реже (<1%).

Солидные опухоли: в крупной когорте из 929 пациентов с солидными опухолями (включая рак молочной железы и рак яичников), которые в основном получали Келикс® в дозе 50 мг/м² каждые 4 недели, профиль безопасности и частота нежелательных явлений были сходными с таковыми в регистрационных исследованиях у больных раком молочной железы и раком яичников.

Клинические исследования у больных множественной миеломой: В клиническом исследовании III фазы среди 646 пациентов с множественной миеломой, получивших, по крайней мере, одну линию химиотерапии, у 318 пациентов проводилась комбинированная терапия бортезомибом с препаратом Келикс® в дозе 30 мг/м² или монотерапия бортезомибом. Келикс® вводили внутривенно в течение 1 часа на 4-й день цикла непосредственно после назначения бортезомиба в дозе 1.3 мг/м² (дни 1, 4, 8 и 11) каждые 3 недели. Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся, по крайней мере, у 5% пациентов, получавших препарат Келикс® с бортезомибом, приведены в таблице 8.

Среди гематологических нежелательных явлений у пациентов, получавших как комбинированную терапию препаратом Келикс® с бортезомибом, так и монотерапию бортезомибом, чаще всего встречались нейтропения, тромбоцитопения и анемия. Частота нейтропении 3-4 степени на фоне комбинированной терапии была выше, чем при монотерапии бортезомибом (28% и 14%, соответственно). Частота тромбоцитопении 3-4 степени также была выше у пациентов, получавших

комбинированную терапию (соответственно 22% и 14%). Частота анемии была сопоставимой в двух группах (7 % и 5 %).

При комбинированной терапии стоматит встречался чаще (16%), чем при монотерапии (3%). Большинство случаев стоматита были ≤ 2 степени тяжести. Стоматит 3 степени развился у 2% пациентов, получавших комбинированную терапию. Случаев стоматита 4 степени зарегистрировано не было.

У пациентов, получавших комбинированную терапию, тошнота и рвота встречались чаще (40% и 28%, соответственно), чем у пациентов, которым проводилась монотерапия (32% и 15%). Большинство случаев были 1-2 степени тяжести.

Лечение бортезомибом или обоими препаратами было прекращено из-за нежелательных явлений у 38% пациентов. Основными нежелательными реакциями, которые стали причиной отмены бортезомиба или препарата Келикс[®], были: ладонно-подошвенный синдром, невралгия, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, тромбоцитопения, снижение фракции выброса левого желудочка и утомляемость.

Таблица 8. Побочные действия, отмеченные в ходе клинического исследования у больных множественной миеломой, получавших препарат Келикс[®] (30 мг/м² в комбинации с бортезомибом каждые 3 недели). Побочные действия распределены по тяжести, системам и терминам MedDRA. Очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100)

Побочные действия по системам	Любой тяжести (n=318) (≥5%)	III/IV степени* (n=318) (≥5%)	Любой тяжести (n=318) (1-5%)
Инфекции			
<i>Часто</i>	простой герпес, опоясывающий герпес	опоясывающий герпес	пневмония, назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей, кандидоз полости рта
Кровь и лимфатическая система			
<i>Очень часто</i>	анемия, нейтропения, тромбоцитопения	нейтропения, тромбоцитопения	
<i>Часто</i>	лейкопения	анемия, лейкопения	нейтропеническая лихорадка, лимфопения
Метаболизм и питание			
<i>Очень часто</i>	анорексия	анорексия	дегидратация, гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипокальциемия
<i>Часто</i>	снижение аппетита		

<i>Нечасто</i>		снижение аппетита	
Психические нарушения			
<i>Часто</i>	бессонница		тревога
Нервная система			
<i>Очень часто</i>	периферическая сенсорная невропатия, невралгия, головная боль		
<i>Часто</i>	периферическая невропатия, невропатия, парестезии, полиневропатия, головокружение, нарушение вкуса	невралгия, периферическая невропатия, невропатия	летаргия, гипестезия, обморок, дизестезия
<i>Нечасто</i>		головная боль, периферическая сенсорная невропатия, парестезии, головокружение	
Орган зрения			
<i>Часто</i>			конъюнктивит
Сосудистые нарушения			
<i>Часто</i>			гипотония, ортостатическая гипотония, приливы, гипертония, флебит
Органы дыхания, грудная клетка и средостение			
<i>Часто</i>	одышка		кашель, кровотечение из носа, одышка при нагрузке
<i>Нечасто</i>		одышка	
Желудочно-кишечный тракт			
<i>Очень часто</i>	тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит		
<i>Часто</i>	боль в животе, диспепсия	тошнота, диарея, рвота, стоматит	боль в верхней части живота, язвы во рту, сухость во рту, дисфагия, афтозный стоматит
<i>Нечасто</i>		запор, боль в животе, диспепсия	
Кожа и подкожные ткани			
<i>Очень часто</i>	ладонно-подошвенный синдром, сыпь		

<i>Часто</i>	сухость кожи	ладонно-подошвенный синдром	зуд, папулярная сыпь, аллергический дерматит, эритема, гиперпигментация кожи, петехии, алопеция, лекарственная сыпь
<i>Нечасто</i>		сыпь	
Скелетно-мышечная система и соединительная ткань			
<i>Часто</i>	боль в конечностях		артралгии, миалгии, спазм мышц, мышечная слабость, скелетно-мышечные боли, боль в грудной клетке
Репродуктивная система и молочные железы			
<i>Часто</i>			эритема мошонки
Общие и местные реакции			
<i>Очень часто</i>	астения, утомляемость, лихорадка		
<i>Часто</i>		астения, утомляемость	периферические отеки, озноб, гриппоподобные симптомы, недомогание, гипертермия
<i>Нечасто</i>		лихорадка	
Исследования			
<i>Часто</i>	снижение массы тела		увеличение активности АСТ, снижение фракции выброса, увеличение уровня креатинина крови, повышение активности АЛТ

*Нежелательные явления 3/4 степени выбирали на основании нежелательных явлений любой тяжести с общей частотой $\geq 5\%$ (см. нежелательные явления в первой колонке)

Клинические исследования у больных со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши:

В клинических исследованиях у больных саркомой Капоши, получавших Келикс[®] в дозе 20 мг/м², основным лекарственным нежелательным эффектом была миелосупрессия, которая встречалась очень часто (примерно у половины пациентов).

В этой выборке при лечении препаратом Келикс[®] чаще всего встречалась лейкопения. Отмечались также нейтропения, анемия и тромбоцитопения. Эти нежелательные эффекты могут возникнуть на ранних сроках терапии. Из-за гематологической токсичности может быть снижена доза или отложено введение очередной дозы. Терапию препаратом Келикс[®] следует временно прекратить при снижении числа нейтрофилов < 1000 в мм³ и/или

числа тромбоцитов <50000 в мм^3 . Если число нейтрофилов снижается менее 1000 в мм^3 , то в последующих циклах может быть назначен Г-КСФ (или ГМ-КСФ). Гематологическая токсичность у больных раком яичников была менее выраженной, чем у больных со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши (см. выше).

В клинических исследованиях препаратом Келикс® часто наблюдались нежелательные явления со стороны системы дыхания, которые у больных со СПИДом могут быть связаны с оппортунистическими инфекциями. Оппортунистические инфекции развивались у больных саркомой Капоши, получавших препарат Келикс®, и часто встречались у пациентов с иммунодефицитом, связанным с ВИЧ-инфекцией. Наиболее распространенными оппортунистическими инфекциями в клинических исследованиях были кандидоз, цитомегаловирусная инфекция, простой герпес, пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, и инфекция, вызванная *Mycobacterium avium complex*.

Нежелательными эффектами, наблюдавшимися у больных, со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши, были следующие (очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):

Инфекции

Часто: молочница полости рта

Кровь и лимфатическая система

Очень часто: нейтропения, анемия, лейкопения

Часто: тромбоцитопения

Метаболизм и питание

Часто: анорексия

Психические нарушения

Нечасто: спутанность сознания

Неврологические расстройства

Часто: головокружение

Нечасто: парестезии

Орган зрения

Часто: ретинит

Сосудистые нарушения

Часто: вазодилатация

Система дыхания, грудная клетка и средостение

Часто: одышка

Желудочно-кишечный тракт

Очень часто: тошнота

Часто: диарея, стоматит, рвота, язва во рту, боль в животе, глоссит, запор, тошнота и рвота

Кожа и подкожные ткани

Частые: алопеция, сыпь

Нечасто: ладонно-подошвенный синдром

Общие и местные реакции

Часто: астения, лихорадка, инфузионные реакции

Исследования

Часто: снижение массы тела

Более редкими (<5%) нежелательными эффектами были реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактические. В клинической практике в редких случаях у таких пациентов наблюдалась буллезная сыпь.

Часто встречавшиеся ($\geq 5\%$) клинически значимые отклонения лабораторных показателей включали в себя повышение активности щелочной фосфатазы, АСТ и уровня билирубина, которые связывали с основным заболеванием, а не с лечением препаратом Келикс®. Снижение уровня гемоглобина и числа тромбоцитов наблюдалось реже (<5%). Сепсис, связанный с лейкопенией, развивался редко (<1%). Некоторые из этих нарушений могут быть связаны с ВИЧ-инфекцией, а не с лечением препаратом Келикс®.

Все пациенты: Инфузионные реакции при лечении препаратом Келикс® наблюдались у 100 (10.8%) из 929 пациентов с солидными опухолями, в том числе аллергические реакции, анафилактоидные реакции, астма, отек лица, артериальная гипотония, вазодилатация, крапивница, боль в спине, боль в груди, озноб, лихорадка, артериальная гипертензия, тахикардия, диспепсия, тошнота, головокружение, одышка, фарингит, сыпь, зуд, потливость, инъекционные реакции и взаимодействие лекарственного препарата. Полная отмена препарата требовалась не часто (2%). В клинических исследованиях у больных раком молочной железы частота инфузионных реакций (12.5%) и прекращения лечения (1.5%) была сходной. У больных множественной миеломой, получавших препарат Келикс® и бортезомиб, частота инфузионных реакций составила 3%. У больных со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши, инфузионные реакции характеризовались приливами, одышкой, отеком лица, головной болью, ознобом, болью в спине, стеснением в груди и комком в горле и/или артериальной гипертензией. Они возникают у 5-10% больных. Очень редко инфузионные реакции сопровождались судорогами. У всех пациентов инфузионные реакции в основном возникали после первой инфузии. Временное прекращение введения препарата обычно приводило к купированию симптомов без дальнейшей терапии. Практически у всех пациентов после купирования симптомов лечение препаратом Келикс® может быть возобновлено и не приводит к рецидиву. Инфузионные реакции редко возникают вновь после первого цикла лечения препаратом Келикс®.

У больных, получавших Келикс®, наблюдали миелосупрессию, сопровождавшуюся анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией и редко нейтропенической лихорадкой.

У больных, получавших непрерывную инфузию стандартного доксорубина гидрохлорида, развивался стоматит, который часто встречался при введении препарата Келикс®. Он не препятствует завершению терапии, а коррекция дозы обычно не требуется, если

стоматит не мешает пациенту есть. В последнем случае можно увеличить интервал между введениями на 1-2 недели или снизить.

Увеличение частоты развития застойной сердечной недостаточности возможно при суммарной дозе доксорубина, превышающей 450 мг/м^2 , или в меньшей дозе – при наличии факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы. При биопсии миокарда у 9 из 10 больных саркомой Капоши, получавших Келикс® в кумулятивной дозе более 460 мг/м^2 , не было выявлено признаков кардиомиопатии, вызванной антрациклином. Рекомендуемая доза препарата Келикс® у больных со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши, составляет 20 мг/м^2 каждые 2-3 недели. Чтобы достичь кумулятивной дозы, при которой возможно развитие кардиотоксичности ($>400 \text{ мг/м}^2$), необходимо провести более 20 циклов терапии препаратом Келикс® в течение 40-60 недель.

Биопсия миокарда была также выполнена у 8 больных с солидными опухолями, у которых кумулятивные дозы антрациклина составили 509-1680 мг/м^2 . Индекс кардиотоксичности Билингхема составлял 0-1.5. Указанные значения указывают на отсутствие кардиотоксичности или легкую ее степень.

В сравнительном исследовании III фазы во время лечения и/или наблюдения признаки кардиотоксичности в соответствии с протоколом выявили у 58 (11.4%) из 509 рандомизированных пациентов (10 получали Келикс® в дозе 50 мг/м^2 каждые 4 недели, а 48 – доксорубин в дозе 60 мг/м^2 каждые 3 недели). Критериями кардиотоксичности были снижение фракции выброса левого желудочка в покое на 0.20 и более по сравнению с исходным значением, если она оставалась в пределах нормы, и снижение этого показателя на 0.10 и более, если он снижался ниже нормы. Ни у одного из 10 пациентов группы препарата Келикс®, у которых выявили признаки кардиотоксичности на основании изменений фракции выброса левого желудочка, не было отмечено развития застойной сердечной недостаточности. В то же время симптомы ее появились у 10 из 48 больных группы доксорубина, у которых имелись признаки кардиотоксичности.

У больных солидными опухолями, включая пациенток с раком молочной железы и раком яичников, получавших Келикс® в дозе 50 мг/м^2 (кумулятивная доза достигала 1532 мг/м^2) частота клинически значимой дисфункции сердца была низкой. У 418 пациентов, получавших Келикс® в дозе 50 мг/м^2 , измеряли фракцию выброса левого желудочка с помощью MUGA-сканирования перед началом и, по крайней мере, однократно во время лечения. У 88 пациенток кумулятивная доза антрациклина превышала 400 мг/м^2 . При этом уровне отмечается увеличение риска кардиотоксичности при применении стандартного доксорубина. Клинически значимое снижение фракции выброса левого желудочка (значение менее 45% или его снижение по крайней мере на 20% по сравнению с исходным) выявили только у 13 (15%) из 88 пациенток. При этом только 1 пациентка (кумулятивная доза антрациклина 944 мг/м^2)

прекратила лечение в связи с появлением клинических симптомов застойной сердечной недостаточности.

У пациентов, получавших комбинированную химиотерапию, включающую доксорубин (как и при применении других ДНК-связывающих противоопухолевых препаратов), отмечались случаи развития вторичного острого миелобластного лейкоза и миелодиспластического синдрома. У всех пациентов, получающих доксорубин, рекомендуется периодически контролировать показатели крови.

Хотя при экстравазации некроз развивался очень редко, Келикс® считают веществом раздражающего действия. При появлении симптомов экстравазации препарата (жжение, покраснение) немедленно прекращают инфузию и обкладывают льдом место введения на 30 минут. Введение препарата продолжают в другую вену.

При применении препарата Келикс® в редких случаях рецидивировали кожные реакции, наблюдавшиеся на фоне предыдущей лучевой терапии.

Опыт постмаркетингового применения

Побочные реакции, выявленные в ходе постмаркетингового опыта применения препарата Келикс® описаны в таблице 9. Частота представлена в соответствии со следующей конвенцией:

Очень часто $\geq 1/10$

Часто $\geq 1/100$ и $< 1/10$

Нечасто $\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$

Редко $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Очень редко $< 1/10\ 000$ включая отдельные отчеты

Таблица 9. Побочные действия, выявленные в ходе постмаркетингового опыта применения препарата Келикс®

<u>Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в т.ч. кисты и полипы)</u>	
<i>Очень редко</i>	Вторичные злокачественные опухоли ротовой полости ¹
<u>Сосудистые нарушения</u>	
<i>Нечасто</i>	венозные тромбозы, включая тромбоз легочной артерии, тромбоз вен, тромбоз и тромбоз легочной артерии
<u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u>	
<i>Очень редко</i>	многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

¹ Случаи вторичных раковых опухолей ротовой полости отмечались у пациентов, длительно применявших (более 1 года) препарат Келикс® с или получавших совокупную дозу препарата Келикс® более 720 мг/м².

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата
- беременность и период лактации

- детский и подростковый возраст до 18 лет
- препарат Келикс® не следует использовать для лечения саркомы Капоши у пациентов со СПИДом, которые могут эффективно лечиться локальной терапией или системной терапией альфа-интерфероном.

Лекарственные взаимодействия

При совместном применении препарата Келикс® с циклофосфамидом или таксанами у больных с солидными опухолями (включая рак яичников и молочной железы) увеличения токсичности не наблюдалось. Следует учитывать, что Келикс® может усиливать токсическое действие других противоопухолевых препаратов. Гепатотоксичные лекарственные средства, ухудшая функцию печени, могут приводить к повышению токсичности доксорубина. У пациентов со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши, при использовании стандартного доксорубина гидрохлорида сообщалось об обострении циклофосфамид-индуцированного геморрагического цистита и усилении гепатотоксичности 6-меркаптопурина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении каких-либо других цитотоксических агентов, особенно миелотоксических.

Фармацевтическое взаимодействие

Келикс® нельзя смешивать ни с какими другими растворами, кроме 5% раствора глюкозы для инфузий. Присутствие в инфузионном растворе бактериостатических добавок, таких как бензиловый спирт, может вызвать преципитацию препарата Келикс®.

Особые указания

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

Учитывая различия фармакокинетических профилей и режимов дозирования, Келикс® не следует использовать взаимозаменяемо с другими лекарственными формами доксорубина гидрохлорида.

Кардиотоксичность

Всем пациентам, получающим Келикс®, рекомендуется регулярно проходить частый ЭКГ-контроль. Транзиторные изменения ЭКГ, такие как уплощение Т-зубца, депрессия сегмента ST и доброкачественная аритмия не являются обязательными показаниями для прекращения терапии Келикс®. Однако снижение вольтажа комплекса QRS считается более показательным признаком кардиотоксичности. При возникновении этого изменения необходимо рассмотреть вопрос о проведении эндомиокардиальной биопсии, как наиболее специфического теста на антрациклиновое повреждение миокарда.

Более специфичными методами оценки и контроля функций сердца по сравнению с ЭКГ является измерение фракции выброса левого желудочка методом эхокардиографии (ЭхоКГ) или многоходовой ангиографии (Multigated Angiography – MUGA). Эти методы должны применяться в

плановом порядке перед началом терапии Келикс® и периодически повторяться во время лечения. Оценка функции левого желудочка считается обязательной перед каждым дополнительным введением Келикс®, которое превышает кумулятивную дозу 450 мг/м² антрациклина в течение жизни.

Упомянутые выше оценочные тесты и методы контроля сердечной деятельности во время антрациклиновой терапии должны применяться в таком порядке: контроль ЭКГ, измерение фракции выброса левого желудочка, эндомиокардиальная биопсия. Если результат теста указывает на возможное повреждение сердца, связанное с курсом лечения Келикс®, следует провести тщательную оценку соотношения предполагаемой пользы от продолжения применения Келикс® и риска развития кардиотоксичности.

У пациентов с заболеваниями сердца, которые нуждаются в лечении, Келикс® следует применять лишь тогда, когда польза от применения препарата превышает риск для пациента.

Необходимо наблюдение за пациентами с нарушением функций сердца, принимающих Келикс®.

При наличии подозрения на кардиомиопатию, т.е. если фракция выброса левого желудочка существенным образом уменьшилась по сравнению с соответствующим значением до начала лечения и/или фракция выброса левого желудочка меньше прогностически релевантного значения (например, 45%), может быть рассмотрен вопрос о проведении эндомиокардиальной биопсии, а полезный эффект продолжения терапии должен быть тщательно сопоставлен с риском развития необратимого повреждения сердца.

Застойная сердечная недостаточность вследствие кардиомиопатии может возникнуть внезапно, без предшествующих изменений на ЭКГ, а также может проявиться через несколько недель после прекращения терапии.

Следует внимательно наблюдать за пациентами, которые получали другие антрациклины. Суммарная доза доксорубина гидрохлорида должна также учитывать какую-либо предшествующую (или сопутствующую) терапию кардиотоксическими соединениями, такими как другие антрациклины/антрахиноны или, например, 5-фторурацил. Кардиотоксичность может также возникнуть при кумулятивных дозах антрациклина ниже 450 мг/м² у пациентов с предшествующим облучением в области средостения или у тех, кто получает сопутствующую терапию циклофосфамидом.

Профиль кардиотоксичности при лечении рака молочной железы и яичников (50 мг/м²) является аналогичным таковому у пациентов со СПИД-СК (20 мг/м²).

Миелосупрессия

У многих пациентов, получающих курс лечения препаратом Келикс®, исходно наблюдается миелосупрессия, связанная с ВИЧ-инфекцией, многократными курсами сопутствующего или предшествующего

медикаментозного лечения, или опухолевым поражением костного мозга. Угнетение функции костного мозга является дозо-ограничивающим нежелательным эффектом у пациентов со СПИД-СК. В связи с возможным угнетением костного мозга во время проведения терапии препаратом Келикс[®] необходимо часто контролировать картину периферической крови и, как минимум, перед каждым введением препарата. Стойкое тяжелое угнетение функции костного мозга может стать причиной суперинфекции и кровотечения.

Во время клинических испытаний у пациентов со СПИД-СК по сравнению со схемой лечения блеомицином/винкристином, оппортунистические инфекции возникали чаще во время лечения препаратом Келикс[®]. Пациенты и врачи должны знать об их высокой частоте возникновения и принимать соответствующие меры.

Вторичные гематологические злокачественные опухоли

У пациентов, получавших комбинированную химиотерапию, включающую доксорубицин (как и при применении других ДНК-связывающих противоопухолевых препаратов), отмечались случаи развития вторичного острого миелобластного лейкоза и миелодиспластического синдрома. У всех пациентов, получающих доксорубицин, рекомендуется периодически контролировать показатели крови.

Вторичные новообразования ротовой полости

Очень редкие случаи возникновения вторичных злокачественных опухолей полости рта были отмечены у пациентов, получавших длительную (более одного года) терапию препаратом Келикс[®] или получавших совокупную дозу препарата Келикс[®] более 720 мг/м². Случаи вторичного рака полости рта были диагностированы как во время терапии препаратом Келикс[®], и до 6 лет после последней дозы. Пациенты должны наблюдаться на регулярной основе на наличие изъязвления в полости рта или любого дискомфорта в полости рта, который может свидетельствовать о вторичном раке полости рта.

Инфузионные реакции

В течение нескольких минут после начала введения препарата Келикс[®] могут развиваться серьезные и иногда угрожающие жизни инфузионные реакции (аллергические или анафилактические), в том числе астма, приливы, крапивница, боль в груди, лихорадка, артериальная гипертензия, тахикардия, зуд, потливость, одышка, отек лица, озноб, боль в спине, стеснение в груди и комок в горле и/или гипотензия. Очень редко инфузионные реакции характеризовались развитием судорог. Временное прекращение инфузии обычно устраняет эти симптомы без дополнительной терапии. Однако медикаментозные препараты для лечения этих симптомов (например, антигистаминные препараты, кортикостероиды, адреналин и противосудорожные средства), а также оборудование для неотложного вмешательства должны быть готовы для немедленного применения. Для большинства пациентов курс лечения может быть восстановлен после устранения всех симптомов без

повторного возникновения. Реакции на инфузию редко повторяются после первого цикла лечения. Чтобы свести к минимуму риск реакций на инфузию, начальная доза должна вводиться со скоростью не более 1 мг/мин.

Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом

Следует учитывать, что каждый флакон препарата Келикс® содержит сахарозу и, что доза вводится в 5% (50 мг/мл) растворе глюкозы для инфузий.

Дети. Опыт применения у детей ограничен. Келикс® не рекомендуется применять у пациентов в возрасте менее 18 лет.

Беременность и период лактации

Полагают, что применение доксорубина гидрохлорида во время беременности вызывает развитие серьезных врожденных пороков. В связи с этим препарат Келикс® противопоказан беременным женщинам. Следует рекомендовать женщинам детородного возраста избегать беременности, пока они или их партнер-мужчина принимают препарат Келикс®, а также в течение шести месяцев после окончания курса лечения препаратом Келикс®.

Сведения о выведении препарата Келикс® с материнским молоком отсутствуют. Учитывая вероятность развития потенциальных серьезных нежелательных реакций у грудных детей, необходимо прекратить грудное вскармливание до начала лечения препаратом Келикс®.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Келикс® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами. В клинических исследованиях у пациентов, получавших Келикс®, отмечались нечастые случаи головокружения и сонливости (<5%). При появлении этих нежелательных реакций пациентам необходимо воздерживаться от вождения автомобиля и управления механизмами.

Передозировка

Симптомы: при передозировке доксорубина гидрохлоридом усиливаются его токсические эффекты, в том числе мукозит, лейкопения и тромбоцитопения.

Лечение: в случае острой передозировки при резком угнетении функции костного мозга лечение предполагает госпитализацию больного, применение антибиотиков, трансфузии тромбоцитарной и лейкоцитарной массы и симптоматическое лечение мукозита.

Форма выпуска и упаковка

По 10 мл препарата помещают во флаконы бесцветного прозрачного стекла типа I вместимостью 10 мл, укупоренные бромбутиловыми

резиновыми пробками и обкатанные алюминиевыми крышками с колпачками «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2°C до 8°C. Не замораживать!

После растворения приготовленный раствор хранить не более 24 часов при температуре от 2°C до 8°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

20 месяцев

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ТТУ Биофарм компани Лтд., Таоюань, Тайвань (провинция Китая)

Упаковщик

Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия

Турнхоутсвег 30, В-2340 Бирс

Владелец Регистрационного удостоверения

ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com