Келикс



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для в/в введения в виде полупрозрачной суспензии красного цвета.

	1 мл	**1 фл.**
доксорубицина гидрохлорид пегилированный липосомальный	2 мг	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия карбамоилметоксиполиэтиленгликольдистеароилглицерофосфоэтаноламин, фосфатидилхолин, холестерин, аммония сульфат, сахароза, гистидин, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода д/и.

10 мл - флаконы стеклянные (1) - коробки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для в/в введения в виде полупрозрачной суспензии красного цвета.

	1 мл	**1 фл.**
доксорубицина гидрохлорид пегилированный липосомальный	2 мг	50 мг

Вспомогательные вещества: натрия карбамоилметоксиполиэтиленгликольдистеароилглицерофосфоэтаноламин, фосфатидилхолин, холестерин, аммония сульфат, сахароза, гистидин, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода д/и.

25 мл - флаконы стеклянные (1) - коробки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат. Доксорубицин - 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.

Келикс представляет собой пегилированную липосомальную форму доксорубицина, длительно циркулирующую в крови и обеспечивающую более высокую концентрацию доксорубицина в опухолевой ткани, чем в нормальных тканях. Липосомы содержат поверхностно связанные гидрофильные полимеры метоксиполиэтиленгликоля (МПЭГ). Линейные группы МПЭГ создают выступающую над поверхностью липосом защитную оболочку, уменьшающую возможность взаимодействия между липидной двухслойной мембраной и компонентами плазмы, что защищает липосомы от распознавания фагоцитарной системой и позволяет удлинить время циркуляции доксорубицина в кровотоке. Пегилированные липосомы имеют также липидную матрицу с низкой проницаемостью и внутреннюю водную буферную систему, что в комбинации позволяет удерживать доксорубицин внутри липосомы во время циркуляции ее в кровотоке. Достаточно малый размер пегилированных липосом (средний диаметр приблизительно

100 нм) позволяет им проникать через дефекты кровеносных сосудов опухоли. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о проникновении пегилированных липосом из кровеносных сосудов и их кумуляции в опухоли.

Фармакокинетика

Распределение и выведение

При в/в введении препарата Келикс концентрация доксорубицина в плазме и AUC относятся преимущественно к пегилированному липосомальному доксорубицину (соответственно от 90% до 95% измеренного доксорубицина), и существенно выше, чем при введении эквивалентных доз традиционного (непегилированного нелипосомального) доксорубицина. Фармакокинетический профиль доксорубицина указывает на то, что его клиренс из плазмы крови определяется липосомным носителем. Доксорубицин становится доступным только после выхода липосом из сосудистого русла и проникновения их в ткани.

В низких дозах (10-20 мг/м^2) показана линейная фармакокинетика Келикса, в более высоких дозах (20-60 мг/м^2) - нелинейная.

При введении препарата в дозе от 10 до 60 мг/м^2 клиренс доксорубицина составляет в среднем 0.03 л/ч/м^2 (0.008-0.152 л/ч/м^2), V_d – 1.93 л/м^2 (0.96-3.85 л/м^2), $T_{1/2}$ – 73.9 ч (24-231 ч).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

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

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

Показания к применению:

— метастатический рак молочной железы при наличии показаний к терапии антрациклинами, в т.ч. в случае повышенного риска кардиологических осложнений и при неэффективности терапии таксанами;

— распространенный рак яичников при неэффективности химиотерапии препаратами платины;

— прогрессирующая множественная миелома (в комбинации с бортезомибом) у пациентов, получивших, по крайней мере, одну линию химиотерапии и перенесших трансплантацию костного мозга (ТКМ), или не являющихся кандидатами на ТКМ.

Относится к болезням:

- Кардит
- Миелома
- Рак
- Рак молочной железы
- Рак яичников

Противопоказания:

— возраст до 18 лет;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при недостаточности кровообращения, предшествующем применении других антрациклинов, совместном назначении с препаратами, обладающими цитотоксическим (особенно миелотоксическим) действием, подагре (в т.ч. в анамнезе), уратном нефроуролитиазе (в т.ч. в анамнезе), заболеваниях сердца (кардиотоксическое действие может отмечаться при более низких суммарных дозах), печеночной недостаточности.

Угнетение костномозгового кроветворения (в т.ч. инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, предшествующая химио- или лучевая терапия), паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или

бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным: простой герпес, опоясывающий герпес /виремическая фаза/, ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз /установленный или подозреваемый/) повышают риск развития тяжелого генерализованного заболевания.

Способ применения и дозы:

Препарат вводят в/в капельно. Препарат нельзя вводить струйно или в неразведенном виде.

Лечение продолжают до появления признаков прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

При *раке молочной железы и раке яичников* препарат вводят в дозе 50 мг/м^2 1 раз в 4 недели.

При *лечении множественной миеломы* Келикс вводят в дозе 30 мг/м^2 на 4-й день трехнедельного цикла в сочетании с бортезомибом (1.3 мг/м^2 в 1, 4, 8 и 11 дни). Келикс вводят непосредственно после бортезомиба. При невозможности введения препарата Келикс и бортезомиба на 4 день цикла их введение можно отложить на 48 ч. Если введение бортезомиба было произведено позже времени, обозначенного схемой терапии, то последующее введение бортезомиба следует проводить не ранее, чем через 72 ч после последней дозы.

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

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 мин.

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

Внутривенный катетер и капельницу между введением бортезомиба и Келикса следует промыть 5% раствором декстрозы.

Модификация режима дозирования

Указания по изменению режима дозирования препарата Келикс приведены в таблицах 1-4.

Степени токсичности, приведенные в таблицах, основаны на шкале токсичности National Cancer Institute (NCI-CTC).

Таблица 1. Модификация режима дозирования в связи с развитием ладонно-подошвенного синдрома

Степень токсичности после предыдущего введения препарата Келикс	**Коррекция дозы препарата Келикс**
I степень (умеренная эритема, отек, или десквамация, не влияющие на повседневную деятельность)	Ввести препарат в первоначальной дозе, за исключением тех пациентов, у которых ранее отмечалась 3-4 степень токсичности. В последнем случае отложить лечение на 2 недели. Возобновить терапию в редуцированной на 25% дозе, соблюдая изначальный интервал между введениями.
II степень (эритема, десквамация, отек, влияющие на повседневную физическую активность, но не ограничивающие ее; маленькие волдыри или изъязвления (<2 см в диаметре))	Отложить лечение на 2 недели или до уменьшения интенсивности токсичности до степени 0-1. У тех пациентов, у которых ранее не отмечалась 3-4 степень токсичности лечение можно продолжить в изначальной дозе и в прежнем режиме. Если у пациентов ранее отмечалась токсичность 3-4 степени терапию необходимо возобновить в редуцированной на 25% дозе, соблюдая изначальный интервал между введениями. Если через 2 недели уменьшения токсичности не отмечается, лечение Келиксом следует прекратить.
III степень (волдыри, изъязвления, отеки, мешающие ходьбе или повседневной деятельности, пациент не может носить обычную одежду и обувь)	Отложить лечение на 2 недели или до уменьшения интенсивности токсичности до степени 0-1. Терапию возобновить в редуцированной на 25% дозе, соблюдая изначальный интервал между введениями. Если через 2 недели уменьшения токсичности не отмечается, лечение Келиксом следует прекратить.
IV степень (диффузные или локальные процессы, приводящие к инфекционным осложнениям, постельному режиму или госпитализации)	Отложить лечение на 2 недели или до уменьшения интенсивности токсичности до степени 0-1. Терапию возобновить в редуцированной на 25% дозе, соблюдая изначальный интервал между введениями.

	Если через 2 недели уменьшения токсичности не отмечается, лечение Келиксом следует прекратить.

Таблица 2. Модификация режима дозирования в связи с развитием стоматита

Степень токсичности после предыдущего введения препарата Келикс	**Коррекция дозы препарата Келикс**
I степень (безболезненные язвы, эритема или слабо выраженная болезненность)	Ввести препарат в первоначальной дозе, за исключением тех пациентов, у которых ранее отмечалась 3-4 степень токсичности. В последнем случае отложить лечение на 2 недели. Возобновить терапию в редуцированной на 25% дозе, соблюдая изначальный интервал между введениями.
II степень (болезненные эритема, отеки или язвы, но пациент может есть)	Отложить лечение на 2 недели или до уменьшения интенсивности токсичности до степени 0-1. У тех пациентов, у которых ранее не отмечалась 3-4 степень токсичности лечение можно продолжить в изначальной дозе и в прежнем режиме. Если у пациентов ранее отмечалась токсичность 3-4 степени, терапию необходимо возобновить в редуцированной на 25% дозе, соблюдая изначальный интервал между введениями. Если через 2 недели уменьшения токсичности не отмечается, лечение Келиксом следует прекратить.
III степень (болезненные эритема, отеки или язвы, пациент не может есть)	Отложить лечение на 2 недели или до уменьшения интенсивности токсичности до степени 0-1. Терапию возобновить в редуцированной на 25% дозе, соблюдая изначальный интервал между введениями. Если через 2 недели уменьшения токсичности не отмечается, лечение Келиксом следует прекратить.
IV степень (состояние требует парентерального или энтерального питания)	Отложить лечение на 2 недели или до уменьшения интенсивности токсичности до степени 0-1. Терапию возобновить в редуцированной на 25% дозе, соблюдая изначальный интервал между введениями. Если через 2 недели уменьшения токсичности не отмечается, лечение Келиксом следует прекратить.

Таблица 3. Модификации режима дозирования в связи с развитием гематологической токсичности

Нейтрофилы (в 1 мкл)	**Тромбоциты (в 1 мкл)**	**Изменение режима дозирования**
1 степень		
1500-1900	75 000-150 000	Продолжение терапии без уменьшения дозы.
2 степень		
1000 -<1500	50 000-<75 000	При восстановлении числа нейтрофилов до 1500 и более и тромбоцитов до 75 000 и более продолжить лечение без уменьшения дозы.
3 степень		
500-<1000	25 000-<50 000	При восстановлении числа нейтрофилов до 1500 и более и тромбоцитов до 75 000 и более продолжить лечение без уменьшения дозы.
4 степень		
Менее 500	Менее 25 000	При восстановлении числа нейтрофилов до 1500 и более и тромбоцитов до 75 000 и более продолжить лечение, уменьшив дозу на 25%, или продолжить лечение в той же дозе с одновременным добавлением цитокинов.

Таблица 4. Модификация режима дозирования при множественной миеломе

Состояние пациента	Келикс	Бортезомиб
Лихорадка > 38°C и число нейтрофилов < 1000/мкл	Не вводить препарат в этом цикле, если нежелательная реакция возникает до 4-го дня. Если она наблюдается после 4-го дня, то следующую дозу снизить на 25%.	Следующую дозу снизить на 25%
В любой день применения препарата после 1-го дня каждого цикла: Число тромбоцитов < 25000 мкл Гемоглобин < 8 г/дл Число нейтрофилов < 500 мкл	Не вводить препарат в этом цикле, если нежелательная реакция возникает до 4-го дня. Если она наблюдается после 4-го дня, то следующую дозу снизить на 25%, если доза бортезомиба снижена из-за гематологической токсичности.*	Не вводить препарат; если в цикле не вводятся 2 или более доз, то в следующих циклах снизить дозу на 25%.
Негематологическая лекарственная токсичность 3-4 степени	Не вводить препарат, пока токсичность не уменьшится до <2 степени; все следующие дозы снизить на 25%.	Не вводить препарат, пока токсичность не уменьшится до <2 степени; все следующие дозы снизить на 25%.
Невропатическая боль или периферическая невропатия	Коррекция дозы не требуется	См. инструкцию по применению бортезомиба

* - более подробная информация представлена в инструкции по применению бортезомиба.

Если у пациента с множественной миеломой, получающего комбинированную терапию препаратом Келикс и бортезомибом, развивается ладонно-подошвенный синдром или стоматит, то дозу препарата Келикс следует корректировать, как указано в таблицах 1 и 2.

Пациентам с нарушением функции печени при содержании билирубина в сыворотке крови от 1.2 до 3 мг/дл расчетную дозу снижают на 25%. Если содержание билирубина превышает 3 мг/дл, расчетную дозу снижают на 50%. Если пациент хорошо перенес введение этой дозы (без гипербилирубинемии или повышения активности печеночных ферментов в сыворотке крови), то следующую дозу повышают до предыдущего уровня (т.е. при снижении дозы на 25% ее повышают до полной дозы, при снижении дозы на 50% - повышают до 75% полной дозы). При хорошей переносимости в последующих циклах дозу можно повысить до полной дозы. Келикс можно назначать пациентам с метастазами в печень с сопутствующей гипербилирубинемией и повышением активности печеночных ферментов, до 4 раз превышающих ВГН. Перед введением Келикса следует провести клинико-лабораторное исследование функции печени, включая определение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубина.

Пациентам с нарушением функции почек коррекции режима дозирования не требуется.

Побочное действие:

Определение частоты побочных эффектов: часто (≥5%), нечасто (от 1% до <5%), редко (<1% ; в этой категории приводятся только клинически значимые нежелательные реакции).

Тяжелые побочные реакции (серьезные и жизнеугрожающие) составляют от 0 до 5% от числа нежелательных явлений каждого вида, и лишь в некоторых случаях их частота выше (при лейкопении – 6.8%, стоматите – 7.4%, нейтропении – 8.5%, ладонно-подошвенном синдроме - 19%).

Со стороны системы кроветворения: миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения); редко - нейтропеническая лихорадка. У больных раком яичников часто - гематологическая токсичность. У больных раком молочной железы часто - анемия; нечасто - лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. У пациентов с множественной миеломой (получавших Келикс в комбинации с бортезомибом) нечасто - лимфопения и нейтропеническая лихорадка.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - боль в груди, периферические отеки, тахикардия, приливы, кардиотоксическое действие (клинически значимое изменение фракции выброса левого желудочка, в редких случаях ассоциированное с симптомами застойной сердечной недостаточности); редко – понижение АД. У пациентов с множественной миеломой нечасто - понижение или повышение АД, ортостатическая гипотензия, флебит. Частота и выраженность симптомов кардиотоксичности при терапии Келиксом ниже, чем при терапии - в сопоставимых дозах - традиционным доксорубицином.

Со стороны пищеварительной системы: часто - боль в животе, анорексия, запор, диарея, мукозит, стоматит, тошнота, рвота; нечасто - дегидратация, сухость во рту, диспепсия, дисфагия, эзофагит, гастрит, гингивит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, извращение вкуса; редко - метеоризм, боль в полости рта. У пациентов с множественной миеломой часто - диспепсия, афтозный стоматит и снижение аппетита, извращение вкуса; нечасто - боли в верхней части живота.

Дерматологические реакции: часто - ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия), алопеция, кожная сыпь, эритема; нечасто - сухость кожи, дерматит, эксфолиативный дерматит, макуло-папулезная сыпь, везикуло-буллезная сыпь, поражение ногтей, нарушение пигментации кожи, кожные язвы, зуд кожи; редко - акне, буллезная сыпь, десквамация эпидермиса, крапивница; очень редко - многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. У пациентов с множественной миеломой часто - сухость кожи; нечасто - алопеция, аллергический дерматит, лекарственный дерматит, эритема, папулезная сыпь, петехии и кожный зуд.

Со стороны нервной системы: часто - парестезии, утомляемость; нечасто - головокружение, сонливость, беспокойство; редко - невропатия, депрессия, повышение тонуса гладких мышц. У пациентов с множественной миеломой часто - головная боль, головокружение, бессонница, невралгия, невропатия, периферическая невропатия, периферическая сенсорная невропатия и полиневропатия; нечасто - обморок, дизестезия, гипестезия и сонливость.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - миалгия; редко - оссалгия. У пациентов с множественной миеломой часто - боли в конечностях, нечасто - артралгия, мышечная слабость, мышечные спазмы и боль в грудной клетке.

Со стороны органа зрения: нечасто - конъюнктивит; редко - слезотечение.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто - эритема мошонки.

Инфузионные реакции: (в основном наблюдаются во время первой инфузии и в результате взаимодействия с другими лекарственными средствами) анафилактоидные реакции, приступ удушья, отек лица, расширение сосудов, повышение или снижение АД, крапивница, боль в спине, боль в грудной клетке, озноб, лихорадка, тахикардия, диспепсия, тошнота, головокружение, затруднение дыхания, фарингит, кожная сыпь, зуд кожи, повышенная потливость, судороги (очень редко), а также реакции в месте инъекции. У пациентов с множественной миеломой, получавших Келикс и бортезомиб, частота инфузионных реакций составила 3%. Временная остановка инфузии обычно приводит к купированию этих реакций без дополнительного лечения. При последующих введениях Келикса инфузионные реакции возобновляются редко.

Местные реакции: при попадании препарата под кожу редко - некроз окружающих тканей.

Клинически значимые изменения данных лабораторных исследований: нечасто - повышение активности АСТ и общего билирубина в сыворотке крови, повышение концентрации сывороточного креатинина; редко - повышение активности АЛТ в сыворотке крови. У пациентов с множественной миеломой нечасто - повышение активности АЛТ в сыворотке крови, гиперкалиемия, гипокальциемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия.

Прочие: часто - астения, лихорадка, фарингит, повышенная утомляемость, слабость; нечасто - головная боль, недомогание, усиление кашля, опоясывающий лишай, кандидоз слизистой оболочки полости рта, повышенная потливость, инфекция мочевыводящих путей, тромбофлебит, венозный тромбоз; редко - анафилактические реакции, кахексия, фолликулит, простой герпес, сепсис, инфекция верхних дыхательных путей, тромбоэмболия легочной артерии, дизурия, вагинит, кандидоз гениталий. У пациентов с множественной миеломой часто - одышка, простой герпес, опоясывающий лишай, снижение массы тела, нечасто - озноб, пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, повышение температуры тела, вирусные инфекции, периферические отеки, носовое кровотечение и одышка при физической нагрузке.

Комбинированная терапия

Со стороны системы кроветворения: у пациентов, получавших как комбинированную терапию препаратом Келикс и бортезомибом, так и монотерапию бортезомибом, наиболее часто - 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%).

Со стороны пищеварительной системы: 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 комбинацией препаратов (бортезомиб и Келикс) было прекращено из-за нежелательных явлений у 38% пациентов. Основными нежелательными реакциями, которые служили причиной отмены бортезомиба или препарата Келикс, были ладонно-подошвенный синдром, невралгия, периферическая невропатия, тромбоцитопения, снижение фракции выброса левого желудочка и утомляемость.

Передозировка:

Симптомы: тяжелая миелосупрессия (преимущественно лейкопения и тромбоцитопения), токсические эффекты со стороны ЖКТ (мукозит).

Лечение: при острой передозировке у пациентов с тяжелой миелосупрессией лечение должно проводиться в

стационаре и включать применение антибиотиков, переливание гранулоцитов и тромбоцитов и симптоматическую терапию мукозита.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

Гепатотоксичные лекарственные средства, ухудшая функцию печени, могут приводить к повышению токсичности доксорубицина.

При одновременном приеме с живыми вирусными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител в организме больного в ответ на введение вакцины, поэтому интервал между прекращением применения препарата и вакцинацией варьирует от 3 мес до 1 года.

Фармацевтическое взаимодействие

Келикс нельзя смешивать с другими растворами, кроме 5% раствора декстрозы для инфузии.

Присутствие в инфузионном растворе бактериостатических добавок, таких как бензиловый спирт, может вызвать преципитацию Келикса.

Особые указания и меры предосторожности:

Келикс следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт проведения цитостатической терапии.

Поскольку Келикс обладает особенными фармакокинетическими свойствами, не следует проводить чередующиеся циклы терапии Келиксом и традиционным доксорубицином.

Увеличение частоты развития застойной сердечной недостаточности возможно при суммарной дозе доксорубицина, превышающей 450 мг/м^2, или в меньшей дозе - при наличии факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы (предшествующая лучевая терапия на область средостения или терапия в сочетании с циклофосфамидом).

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

Методы измерения фракции выброса левого желудочка - ЭхоКГ и являющийся предпочтительным MUGA-сканирование (многовходная артериография) - относятся к более специфичным методам контроля состояния функции сердца по сравнению с ЭКГ. Именно эти методы следует использовать перед началом и во время проведения терапии Келиксом. Измерение фракции выброса левого желудочка является обязательным при каждом последующем введении Келикса при суммарной дозе препарата превышающей 450 мг/м^2.

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

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

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

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

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

При расчете кумулятивной дозы доксорубицина следует принимать в расчет любое предшествующее или сопутствующее назначение кардиотоксических препаратов (другие антрациклины/антрахиноны или 5-фторурацил).

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

Стойкая выраженная миелосупрессия может привести к развитию суперинфекции или кровотечению.

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, в связи с чем рекомендуется таким пациентам периодически проводить контроль гематологических показателей.

Инфузионные реакции возникают, как правило, во время первой инфузии. Временная остановка инфузии обычно приводит к разрешению симптоматики без дополнительного лечения. Тем не менее, при введении Келикса должны быть подготовлены лекарственные средства, предназначенные для купирования инфузионных реакций (эпинефрин, антигистаминные средства, ГКС и другие препараты для оказания неотложной медицинской помощи).

При появлении симптомов инфузионной реакции, следует немедленно прекратить инфузию и провести симптоматическую терапию (в т.ч. антигистаминные препараты и/или ГКС короткого действия). Возобновление инфузий возможно после полного купирования всех симптомов с уменьшением скорости введения Келикса. Инфузионные реакции редко повторяются после проведения первого цикла терапии Келиксом.

Ладонно-подошвенный синдром, как правило, появляется после 2-3 циклов терапии. У большинства пациентов симптомы проходят через 1-2 недели (на фоне или без применения ГКС).

Для профилактики и лечения этого синдрома применяют пиридоксин в дозе 50-150 мг/сут. Другие методы лечения и профилактики ладонно-подошвенного синдрома начинают через 4-7 дней после введения Келикса. Для профилактики этого синдрома следует содержать руки и ноги в прохладном состоянии (ванночки для кистей и стоп и ванны для тела с пониженной температурой воды, плавание в прохладной воде); также следует избегать излишнего воздействия теплой/горячей воды и стараться не носить плотно облегающие носки, перчатки, тесную обувь, чтобы не нарушать кровообращение в ногах и руках.

Проявления этого осложнения можно значительно уменьшить за счет увеличения интервала между введениями на 1-2 недели или за счет снижения дозы. Однако эти реакции могут быть выраженными и потребовать прекращения терапии.

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

При назначении препарата больным сахарным диабетом следует учитывать, что Келикс содержит сахарозу, и, что препарат вводят вместе с 5% раствором декстрозы.

Использование в педиатрии

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

Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами

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

При нарушениях функции почек

Пациентам с нарушением функции почек коррекции режима дозирования не требуется.

При нарушениях функции печени

Пациентам с нарушением функции печени при содержании билирубина в сыворотке крови от 1.2 до 3 мг/дл расчетную дозу снижают на 25%. Если содержание билирубина превышает 3 мг/дл, расчетную дозу снижают на 50%. Если пациент хорошо перенес введение этой дозы (без гипербилирубинемии или повышения активности печеночных ферментов в сыворотке крови), то следующую дозу повышают до предыдущего уровня (т.е. при снижении дозы на 25% ее повышают до полной дозы, при снижении дозы на 50% - повышают до 75% полной дозы). При хорошей переносимости в последующих циклах дозу можно повысить до полной дозы. Келикс можно назначать пациентам с метастазами в печень с сопутствующей гипербилирубинемией и повышением активности печеночных ферментов, до 4 раз превышающих верхнюю границу нормы. Перед введением Келикса следует провести клинико-лабораторное

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

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Срок годности - 20 месяцев. Не использовать после истечения срока годности.

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

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Keliks