



052899



ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата для медицинского применения ТАКСОЛ® (TAXOL®)



Регистрационный номер: П N013329/01
Торговое название препарата: ТАКСОЛ®
Международное непатентованное название препарата: паклитаксел (paclitaxel)
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

СОСТАВ

В 1 флаконе 30 мг или 100 мг (и в 1 мл концентрата) содержится:
активное вещество: паклитаксел 32 мг\* или 105 мг\*\* (6 мг);
вспомогательные вещества: макрогола глицерилтриолеат (Кремофор®EL) 2819 мг\* или 9185 мг\*\* (527 мг), этанол\*\*\* 2087 мг\* или 6797 мг\*\* (396 мг).
\* фасовка производится с учетом перезакладки в 7 % для компенсации объема, удерживаемого в игле шприца и равного 0,325 г
\*\* - фасовка производится с учетом перезакладки в 4,2 % для компенсации объема, удерживаемого в игле шприца и равного 0,645 г
\*\*\* - в пересчете на 49,7 % этанол (об/об).

ОПИСАНИЕ

Прозрачный бесцветный или слегка желтоватый вязкий раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, алкалоид.
Код АТХ: L01CD01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Паклитаксел является противоопухолевым препаратом, получаемым биосинтетическим путем. Механизм действия связан со способностью стимулировать сборку микротрубочек из димерных молекул тубулина, стабилизировать их структуру за счет подавления деполимеризации и тормозить динамическую реорганизацию в интерфазе, что нарушает митотическую функцию клетки. Кроме того, паклитаксел индуцирует образование аномальных скоплений, или "связок", микротрубочек на протяжении клеточного цикла и вызывает образование множественных звезд микротрубочек во время митоза. По экспериментальным данным обладает мутагенными и эмбриотоксическими свойствами, вызывает снижение репродуктивной функции.

Фармакокинетика

Концентрация паклитаксела в плазме крови после внутривенного введения уменьшается в соответствии с двухфазной кинетикой. Фармакокинетика паклитаксела определяется после инфузий препарата в дозах 135 и 175 мг/м² на протяжении 3 и 24 ч. Период полувыведения и общий клиренс паклитаксела варьируются и зависят от дозы и длительности введения: от 13,0 - 52,7 ч., от 12,2 до 23,8 л/ч/м² соответственно. Средний объем распределения составляет от 198 до 688 л/м². При множественных курсах лечения кумуляция паклитаксела не отмечена. Связь с белками плазмы крови составляет в среднем 89%. В исследованиях in vitro на микросомах печени выявлено, что паклитаксел метаболизируется в печени при участии изофермента CYP2C8 до 6-альфа-гидроксипаклитаксела и при участии изофермента CYP3A4 до 3-пара-гидроксипаклитаксела и 6-альфа, 3-пара-дигидроксипаклитаксела.

Выведение

После внутривенной инфузии препарата Таксол® (15-275 мг/м²) на протяжении 1 ч, 6 ч или 24 ч 1,3-12,6% введенной дозы выводится почками в неизменном виде. После 3-часовой инфузии радиоактивного паклитаксела в дозах 225- 250 мг/м², в течение 120 ч. 14% радиоактивности было выведено почками, 71% - кишечником. 5% введенной радиоактивности выводится кишечником в неизменном виде, остальную часть составляли метаболиты, главным образом, 6-альфагидроксипаклитаксел.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Рак яичников

- Терапия 1-ой линии в комбинации с препаратами платины у пациентов с распространенным раком яичников или с остаточной опухолью (более 1 см) после проведения исходной лапаротомии.
- Терапия 2-ой линии у пациентов с метастатическим раком яичников после стандартной терапии, не приведшей к положительному результату.

Рак молочной железы

- Адьювантная терапия у больных с наличием метастазов в лимфатических узлах после проведения стандартного комбинированного лечения;
- Терапия 1-ой линии у пациентов с поздней стадией рака или метастатическим раком после рецидива заболевания в течение 6 месяцев после начала проведения адьювантной терапии, с включением препаратов антрациклинового ряда, при отсутствии показаний для их применения;
- Терапия 1-ой линии у пациентов с поздней стадией рака или с метастатическим раком молочной железы в комбинации с препаратами антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения, либо в комбинации с трастузумабом у пациенток с иммуногистохимически подтвержденным 2+ или 3+ уровнем экспрессии HER-2;
- Терапия 2-ой линии у пациентов с поздней стадией рака или с метастатическим раком при прогрессировании заболевания после комбинированной химиотерапии. Предшествующая терапия должна включать препараты антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения.

Немелкоклеточный рак легкого

Терапия 1-ой линии в комбинации с цисплатином или в виде монотерапии у пациентов, которым не планируется проведение хирургического лечения и/или лучевой терапии.

Саркома Капоши, обусловленная СПИДом

Терапия 2-ой линии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к паклитакселу или любому компоненту, входящему в состав препарата, особенно к макрогола глицерилтриолеату (полиоксизилированному касторовому маслу);
- Исходное содержание нейтрофилов менее 1500/мкл у пациентов с солидными опухолями;
- Исходное или зарегистрированное в процессе лечения содержание нейтрофилов менее 1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом;
- Сопутствующие серьезные неконтролируемые инфекции у пациентов с саркомой Капоши;
- Беременность и период кормления грудью;
- Детский возраст (нет достаточных данных по безопасности и эффективности препарата).
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ
- тромбоцитопения (менее 100000/мкл),
- печеночная недостаточность,
- острые инфекционные заболевания (в т.ч. опоясывающий лишай, ветряная оспа, герпес),
- тяжелое течение ишемической болезни сердца,
- инфаркт миокарда (в анамнезе),
- аритмии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Во избежание тяжелых реакций гиперчувствительности всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, блокаторами H1- и H2-гистаминовых рецепторов, например:
- 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутр. приблизительно за 12 и 6 часов до введения препарата Таксол® или
- 30 мг дексаметазона внутривенно примерно за 30-60 минут до введения препарата Таксол®, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30-60 минут до введения препарата Таксол®. Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения препаратом Таксол® назначаются только после достижения содержания нейтрофилов 1500/мкл (1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом), а содержание тромбоцитов – 100 000/мкл (75 000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Для пациентов, у которых развилась тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов составляло менее 500/мкл в течение более, чем одной недели) или с тяжелой периферической нейропатией при последующих курсах лечения препаратом Таксол® следует снизить дозу на 20% (на 25% у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Нейротоксичность и нейтропения являются дозозависимыми.

Рак яичников

- Терапия первой линии
- 1 раз в 3 недели: 175 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии с последующим введением препарата платины или
- 1 раз в 3 недели: 135 мг/м² в виде 24-часовой инфузии с последующим введением препарата платины.
Терапия второй линии (монотерапия)
- 1 раз в 3 недели: 175 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии.

Рак молочной железы

Адьювантная терапия проводится после стандартного комбинированного лечения. Препарат Таксол® вводится в дозе 175 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии. Всего рекомендуется проведение 4-х курсов терапии с интервалом 3 недели.

Терапия первой линии

- монотерапия: 175 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.
- комбинированная терапия:
- С трастузумабом: на следующий день после введения первой дозы трастузумаба – 175 мг/м² препарата Таксол® в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели, при хорошей переносимости трастузумаба - сразу же после введения последующих доз трастузумаба.
- С доксорубицином (50 мг/м²): через 24 часа после введения доксорубицина – 220 мг/м² препарата Таксол® в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели.

Терапия второй линии

- 175 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

Немелкоклеточный рак легких

- комбинированная терапия:
- 175 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, затем – препарат платины, каждые 3 недели
или
- 135 мг/м² в виде 24-часовой инфузии, затем – препарат платины, каждые 3 недели.
монотерапия
- 175 мг/м² - 225 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели.

Саркома Капоши, обусловленная СПИДом

- Терапия второй линии
- 135 мг/м² в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели или 100 мг/м² внутривенно капельно в течение 3-х часов, каждые 2 недели (45-50 мг/м² в неделю). В зависимости от уровня иммуносупрессии у пациентов с далеко зашедшей формой СПИДа, рекомендуются следующие меры:
- снижение пероральной дозы дексаметазона (в составе премедикации) до 10 мг;
- применение препарата Таксол® только при содержании нейтрофилов не менее 1000 клеток/мкл крови, тромбоцитов – 75 000/мкл;
- при тяжелой нейтропении (менее 500 клеток/мкл крови в течение недели и более) или тяжелой периферической нейропатии – уменьшение дозы препарата Таксол® на 25% при последующих курсах терапии;
- при необходимости – назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Применение при нарушении функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью и связанным с нею повышенным риском токсичности (в частности, миелосупрессии III-IV степени) рекомендуется коррекция дозы препарата Таксол®, Необходимо установить тщательный контроль за состоянием пациентов.

Table with 4 columns: Активность «печеночных» трансаминаз, Концентрация билирубина в сыворотке крови, Доза\* препарата Таксол®, 24 часовая инфузия. Rows include < 2x ВГН, 2- < 10 x ВГН, < 10 x ВГН, ≥10 x ВГН, 3-х часовая инфузия, < 10 x ВГН, < 10 x ВГН, < 10 x ВГН, ≥10xВГН.

\* рекомендуемые дозы для первого курса терапии; корректировка дозы при последующих курсах должна основываться на индивидуальной переносимости препарата. ВГН - верхняя граница нормы

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА ДЛЯ ИНФУЗИЙ

При приготовлении, хранении и введении препарата Таксол® следует пользоваться оборудованием, которое не содержит поливинилхлорида (ПВХ): например, из стекла, полипропилена или полиолефина. Раствор препарата готовят разведением концентрата до конечной концентрации паклитаксела от 0,3 до 1,2 мг/мл. В качестве разбавляющего раствора могут быть использованы: 0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы, 5% раствор декстрозы в 0,9% растворе натрия хлорида, 5% раствор декстрозы в растворе Рингера. Приготовленные растворы могут опалесцировать из-за присутствующей в составе лекарственной формы основы-носителя.

При введении препарата следует использовать систему с мембранным фильтром (размер пор не более 0,22 мкм). Растворы, полученные разведением препарата 5 % раствором декстрозы стабильны в течение 7 дней, растворы, полученные разведением 0,9 % раствором натрия хлорида стабильны в течение 14 дней при хранении при температуре от 5 до 25 °С.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты, как правило, не отличаются по частоте и тяжести при лечении рака яичников, рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого или саркомы Капоши. Однако, у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, чаще, чем обычно, отмечаются и тяжелее протекают инфекции (в том числе оппортунистические), угнетение кроветворения, фебрильная нейтропения.

- Побочные эффекты при монотерапии : Частота возникновения побочных эффектов приведена в соответствии со следующей шкалой: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥ 1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена при помощи доступных данных).
ПРИМЕЧАНИЕ: звездочкой отмечены постмаркетинговые данные о побочных эффектах.
Со стороны органов кроветворения:
Очень часто: миелосупрессия, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, пихорадка, кровотечение.
Редко\*: фебрильная нейтропения.
Очень редко\*: острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром.
Со стороны иммунной системы:
Очень часто: незначительные реакции повышенной чувствительности, в основном проявлявшиеся в виде гиперемии («приливов» крови) и кожной сыпи.
Нечасто: выраженные реакции повышенной чувствительности, требующие лечения (например, снижение артериального давления (АД), ангионевротический отек, нарушение функции дыхания, генерализованная крапивница, отек, боли в спине, озноб).
Редко\*: анафилактические реакции (в том числе, с летальным исходом).
Очень редко\*: анафилактический шок.
Со стороны нервной системы:
Очень часто: нейротоксичность (главным образом, периферическая нейропатия).
Редко\*: двигательная нейропатия (приводящая к незначительной слабости конечностей);

FRONT/BIANCA

Очень редко\*: спутанность сознания, вегетативная нейропатия, проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотензией, эпилептические припадки типа grand mal, судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия.

#### **Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

Очень часто: изменения на ЭКГ, снижение артериального давления (АД).  
Часто: брадикардия.

Нечасто: повышение артериального давления (АД), тромбоз, тромбофлебит, кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, тахикардия с бигеминией, атриовентрикулярная блокада и обморок, инфаркт миокарда.  
Очень редко\*: фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, шок.

#### **Со стороны дыхательной системы:**

Редко\*: одышка, плевральный выпот, дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония, фиброз легких, эмболия легочной артерии.  
Очень редко\*: кашель.

#### **Со стороны желудочно-кишечного тракта:**

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, мукозит.  
Редко\*: кишечная непроходимость, перфорация кишечника, ишемический колит, панкреатит.  
Очень редко\*: тромбоз брыжечной артерии, псевдомембранозный колит, эзофагит, запор, асцит, анорексия.

#### **Со стороны печени и желчевыводящих путей:**

Очень редко\*: гепатонекроз (с летальным исходом), печеночная энцефалопатия (с летальным исходом).

#### **Со стороны органа зрения:**

Очень редко\*: обратимые поражения зрительного нерва и/или нарушение зрения (мерцающая скотома или глазная мигрень), фотопсия, деструкция стекловидного тела глаза.

Частота неизвестна\*: макулярный отек.

#### **Со стороны органа слуха:**

Очень редко\*: потеря слуха, шум в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение), ототоксичность.

#### **Со стороны кожи, подкожной клетчатки и кожных придатков:**

Очень часто: алопеция.  
Часто: временные незначительные изменения кожи и ногтей.  
Редко\*: зуд, сыпь, эритема, флебит, воспаление подкожной жировой клетчатки, эксфолиация кожи, некроз и фиброз кожи, поражения кожи, напоминающие последствия лучевой терапии.

Очень редко\*: синдром Стивенса-Джонсона, эгидермальный некролиз, многоформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онхолизис.  
Частота неизвестна: склеродермия, кожная красная волчанка\*.

#### **Со стороны костно-мышечной системы:**

Очень часто: артралгия, миалгия.

Частота неизвестна\*: системная красная волчанка.

#### **Местные реакции:**

Часто: локальный отек, боль, эритема, индурация.

#### **Со стороны лабораторных показателей:**

Часто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности щелочной фосфатазы;

Нечасто: повышение концентрации билирубина;

Редко\*: повышение концентрации сывороточного креатинина.

#### **Прочие:**

Очень часто: присоединение вторичных инфекций;

Нечасто: септический шок;

Редко\*: пневмония, сепсис, астения, общее недомогание, повышение температуры тела, обезвоживание, периферические отеки.

Частота неизвестна\*: синдром лизиса опухоли.

#### **Побочные эффекты при комбинированной терапии**

##### **Препарат Таксол® + цисплатин при терапии 1-ой линии рака яичников**

Частота и степень тяжести нейротоксичности, артралгии/миалгии и гиперчувствительности выше по сравнению с терапией циклофосфамидом и цисплатином. Напротив, проявления **миелосупрессии** отмечаются реже и выражены слабее, чем при применении циклофосфамида и цисплатина.

Проявления тяжелой нейротоксичности при применении в комбинации с цисплатином в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> отмечаются реже при использовании препарата Таксол® в дозе 135 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии, чем при его введении в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-часовой инфузии.

##### **Препарат Таксол® + трастузумаб при терапии рака молочной железы**

При применении препарата Таксол® в комбинации с трастузумабом для терапии 1-ой линии метастатического рака молочной железы нижеперечисленные побочные эффекты отмечались чаще, чем при монотерапии препаратом Таксол®: сердечная недостаточность, инфекции, озноб, лихорадка, кашель, сыпь, артралгия, тахикардия, диарея, повышение артериального давления (АД), носовое кровотечение, акне, герпетические высыпания, случайные травмы, бессонница, ринит, синусит, реакции в месте введения.

Применение препарата Таксол® в комбинации с трастузумабом для терапии 2-ой линии (после препаратов антрациклинового ряда) приводило к повышению частоты и тяжести нарушений сердечной деятельности (в редких случаях – со смертельным исходом) по сравнению с монотерапией препаратом Таксол®. В большинстве случаев побочные эффекты были обратимы после назначения соответствующего лечения.

##### **Препарат Таксол® + доксорубин при терапии рака молочной железы**

Отмечались случаи застойной сердечной недостаточности у пациентов, ранее не получавших химиотерапии. У пациентов, предварительно получавших курсы химиотерапии, особенно с применением антрациклинов, часто отмечались нарушение сердечной деятельности, уменьшение фракции выброса из левого желудочка и недостаточность функции желудочков. В редких случаях отмечался инфаркт миокарда.

##### **Препарат Таксол®+ лучевая терапия**

У пациентов, которым одновременно назначали препарат Таксол® и лучевую терапию, отмечались случаи лучевого пневмонита.

#### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Симптомы: аплазия костного мозга, периферическая нейропатия, мукозиты.

Лечение: симптоматическое.

Антидот к паклитакселу не известен.

#### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

**Цисплатин:** При введении препарата Таксол® после цисплатина миелосупрессия выражена сильнее, а клиренс паклитаксела ниже на 20%, чем при введении цисплатина после препарата Таксол®.

**Доксорубин:** При применении препарата Таксол® в комбинации с доксорубином может повышаться содержание доксорубина и его активного метаболита доксорубинола в сыворотке крови. Такие побочные эффекты, как нейтропения и стоматит, выражены сильнее при применении препарата Таксол® перед введением доксорубина, а также при проведении более длительной инфузии, чем рекомендовано.

##### **Субстраты, индукторы и ингибиторы изоферментов CYP2C8 и CYP3A4:**

Паклитаксел метаболизируется при участии изоферментов CYP2C8 и CYP3A4, поэтому следует соблюдать осторожность при использовании препарата Таксол® на фоне лечения субстратами (например, мидазолам, бупирон, фелодипин, ловастатин, элетриптан, силденафил, симвастатин, триазолам, репаглинид и розиглитазон), индукторами (например, рифампицин, карбамазепин, фенитон, эфавиренз, неавиралин) или ингибиторами (например, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, кетоконазол, ритонавир, индинавир, нелфинавир) данных изоферментов.

#### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Применение препарата Таксол® должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами. Препарат Таксол® следует применять в виде разбавленного раствора. Перед введением препарата Таксол® больным должна проводиться премедикация глюкокортикостероидами, блокаторами H1- и H2-, гистаминовых рецепторов. Если препарат Таксол® используется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить препарат Таксол®, а затем цисплатин.

##### **Анафилаксия и серьезные реакции гиперчувствительности**

Менее чем у 1% пациентов, несмотря на проведенную премедикацию, при лечении препаратом Таксол® отмечались серьезные реакции гиперчувствительности. Частота и тяжесть таких реакций не зависела от дозы и схемы введения препарата. При развитии тяжелых реакций наиболее часто наблюдались удушье, приливы, боль в груди, тахикардия, а также абдоминальные боли, боли в конечностях, повышенное потоотделение, повышение артериального давления (АД).

При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности введение препарата Таксол® следует немедленно прекратить и при необходимости назначить симптоматическое лечение; в таких случаях нельзя назначать повторные курсы лечения препаратом.

##### **Реакции в месте введения**

Во время внутривенного введения препарата наблюдались следующие обычно легкие реакции в месте введения: отек, боль в месте введения, эритема, чувствительность в месте введения, уплотнение в месте введения, кровоизлияния, которые могут привести к развитию целлюлита. Такие реакции чаще наблюдались при 24-часовой инфузии чем при 3-часовой. В некоторых случаях начало таких реакций наблюдалось как во время инфузии так и через 7-10 дней после нее.

##### **Миелосупрессия**

Подавление функции костного мозга (главным образом, нейтропения) зависит от дозы и схемы применения препарата и является основной токсической реакцией, ограничивающей дозу препарата. Так, например, при введении цисплатина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> и препарата Таксол® в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-часовой инфузии тяжелая нейротоксичность отмечается чаще, чем при введении препарата Таксол® в дозе 135 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии, т.е. длительность инфузии имеет большее влияние на риск развития миелосупрессии, чем доза. У пациентов с предшествующей рентгенотерапией в анамнезе нейтропения развивалась реже и в более легкой степени, и не усугублялась по мере накопления препарата в организме. У пациентов с раком яичников риск возникновения почечной недостаточности выше при применении комбинации препарат Таксол® + цисплатин по сравнению с монотерапией цисплатином.

Случаи развития инфекций наблюдались очень часто и иногда со смертельным исходом, включая сепсис, пневмонию и перитонит. Инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей отмечались как наиболее частые осложненные инфекции. У пациентов с иммуносупрессией, пациенты с ВИЧ-инфекцией и пациенты с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, была отмечена по меньшей мере одна оппортунистическая инфекция.

Применение поддерживающей терапии, включая гранулоцитарный колонистимулирующий фактор, рекомендовано для пациентов, у которых наблюдалась тяжелая нейтропения.

Снижение числа тромбоцитов ниже 100 000/мкл отмечалось по меньшей мере раз за все время терапии препаратом Таксол®, иногда содержание тромбоцитов было ниже 50 000/мкл. Отмечены также случаи кровотечений, большинство из которых были локальными, и частота их возникновения не связывалась с дозой препарата Таксол® и схемой введения.

При применении препарата Таксол® необходимо регулярно контролировать картину крови. Не следует назначать препарат больным с содержанием нейтрофилов менее 1500/мкл и менее 1000/мкл при саркоме Капоши, обусловленной СПИДом, и с содержанием тромбоцитов менее 100 000/мкл (75 000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом).

При развитии тяжелой нейтропении (менее 500/мкл) или тяжелой периферической нейропатии в ходе лечения препаратом Таксол®, при последующих курсах лечения рекомендуется снизить дозу на 20% (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, - на 25%).

##### **Влияние на сердечно-сосудистую систему**

Снижение, повышение артериального давления (АД) и брадикардия, наблюдающиеся во время введения препарата Таксол®, обычно бессимптомны и в большинстве случаев не требуют лечения. Снижение артериального давления (АД) и брадикардия наблюдались обычно в течение первых 3-х часов инфузии. Также отмечались нарушения ЭКГ в виде нарушений ре-поляризации таких как синусовая тахикардия, синусовая брадикардия и ранняя экстрасистола. В тяжелых случаях, лечение препаратом Таксол® следует приостановить или прекратить. Рекомендуется контроль показателей жизненно важных функций, особенно в течение первого часа инфузии препарата. Если препарат Таксол® используется в комбинации с трастузумабом или доксорубином для лечения метастатического рака молочной железы, рекомендуется контроль сердечной функции.

Случаи **тяжелых нарушений сердечной проводимости** были отмечены при лечении препаратом Таксол®. При обнаружении симптомов нарушения сердечной проводимости больным следует назначать соответствующую терапию наряду с постоянным ЭКГ-мониторингом сердечно-сосудистой системы.

##### **Влияние на нервную систему**

Частота и тяжесть нарушений со стороны нервной системы в основном были дозозависимыми. При лечении препаратом Таксол® часто отмечалась периферическая нейропатия, обычно умеренно выраженная. Частота развития периферической нейропатии увеличивалась по мере накопления препарата в организме. Случаи парестезии часто наблюдались в виде гиперестезии. При отмеченной тяжелой нейропатии рекомендуется снижение дозы на 20% при последующих курсах лечения (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, - на 25%). Периферическая нейропатия может быть причиной прекращения терапии препаратом Таксол®. Симптомы нейропатии уменьшались или полностью исчезали в течение нескольких месяцев после прекращения терапии препаратом. Развитие нейропатии при предшествующей терапии не является противопоказанием для назначения препарата Таксол®.

Редко отмечались случаи нарушения вызванного потенциала зрительного нерва у пациентов со стойким повреждением зрительного нерва. Следует принять во внимание возможное воздействие этанола, который содержится в препарате Таксол®.

##### **Влияние на желудочно-кишечный тракт**

Легкие и средней тяжести случаи тошноты/рвоты, диареи, мукозита очень часто отмечались у всех пациентов. Случаи развития мукозита зависели от схемы введения препарата и чаще наблюдались при 24-часовой инфузии чем при 3-часовой. Редкие случаи нейтропенического энтероколита (тифлита) не смотря на совместное назначение гранулоцитарного колонистимулирующего фактора наблюдались у пациентов, применяющих препарат Таксол® в виде монотерапии и в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

##### **Печеночная недостаточность**

Пациенты с печеночной недостаточностью представляют собой группу риска, связанной с токсичностью побочных эффектов, особенно миелосупрессии 3-4 степени. Следует установить тщательный контроль за состоянием пациента и при необходимости рассмотреть вопрос о корректировке дозы препарата.

Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии.

Пациентам во время лечения препаратом Таксол® и, по крайней мере, в течение 3-х месяцев после окончания терапии следует использовать надежные методы контрацепции.

##### **Влияние на способность к управлению автомобилем и работу с движущимися механизмами.**

Препарат Таксол® содержит этанол, поэтому в период лечения следует воздерживаться от управления автомобилем и работы с потенциально опасными механизмами.

Проводимая пациенту премедикация перед введением препарата Таксол® может также оказывать негативное воздействие на способность к концентрации внимания.

Препарат Таксол® является цитотоксическим веществом, при работе с которым необходимо соблюдать осторожность, пользоваться перчатками и избегать попадания препарата на кожу или слизистые оболочки, которые в таких случаях необходимо тщательно промыть мылом и водой, либо (глаза) большим количеством воды.

#### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл.

По 5 мл или 16,7 мл в стеклянный флакон бесцветного стекла тип I (для 5 мл – формованный или трубчатый флакон, для 16,7 мл – формованный флакон), укупленный фторрезиновой или бутилрезиновой пробкой с тефлоновым покрытием под алюминиевой обкаткой с пластиковой крышкой или защитным пластиковым колпачком, с надписью "NO CHEMO PIN" или "MULTIDOSE VIAL [MDV]" или рельефным логотипом фирмы-производителя, с контролем первого вскрытия. По 1 флакону в защитном контурном картонном вкладыше вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

#### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре от 15 до 30° С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **СРОК ГОДНОСТИ**

2 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

#### **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

345, Парк-авеню, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

*Bristol-Myers Squibb Company, USA*

*345, Park Avenue, New York, New York, USA*

#### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ, ФАСОВЩИК, УПАКОВЩИК, ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

Корден Фарма Латина С.п.А., Италия

Виа Дел Мурилло, 2 800 км, 04010 Сермонета, Латина, Италия

*Corden Pharma Latina S.p.A., Italy*

*Via Del Murillo, Km 2800, 04010 Sermoneta, Latina, Italy*

#### **Претензии потребителей направлять по адресу**

ООО «Бристол-Майерс Сквибб», Россия

105064 Москва, ул. Земляной Вал, д.9

Тел.: +7(495) 755-92-67,

Факс:+7(495) 755-92-62

**TAXOL**



**Bristol-Myers Squibb**

**BACK/VOLTA**