

## ИНСТРУКЦИЯ

## ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## Целиксел

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Целиксел

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** паклитаксел

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

Состав на 1 мл:

*Действующее вещество:* паклитаксел – 6,0 мг

*Вспомогательные вещества:* полиоксил-35-касторовое масло – 527,0 мг, лимонная кислота безводная – 1,0 мг, этанол 95 % – до 1,0 мл

**Описание**

Прозрачная, бесцветная или слегка желтоватого цвета вязкая жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; таксаны.

**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 определялась после инфузии препарата в дозах 135 и 175 мг/м<sup>2</sup> на протяжении 3 и 24 ч. Период полувыведения и общий клиренс паклитаксела

вариабельны и зависят от дозы и длительности введения: от 13,0–52,7 ч, от 12,2 до 23,8 л/ч/м<sup>2</sup> соответственно. Средний объем распределения составляет от 198 до 688 л/м<sup>2</sup>.

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 паклитаксела (15-275 мг/м<sup>2</sup>) на протяжении 1; 6 или 24 ч 1,3-12,6% введенной дозы выводилось почками в неизменном виде. После 3-часовой инфузии радиоактивного паклитаксела в дозах 225-250 мг/м<sup>2</sup>, в течение 120 ч 14% радиоактивности было выведено почками, 71% - кишечником. 5% введенной радиоактивности выводилось кишечником в неизменном виде, остальную часть составляли метаболиты, главным образом, 6-альфагидроксипаклитаксел.

#### **Показания к применению**

##### *Рак яичников*

- Терапия первой линии в комбинации с препаратами платины у пациентов с распространенным раком яичников или с остаточной опухолью (более 1 см) после проведения исходной лапаротомии.
- Терапия второй 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 первой 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 противопоказаний для их применения.
- Терапия первой 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 второй 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 первой линии в комбинации с цисплатином или в виде монотерапии у пациентов, которым не планируется проведение хирургического лечения и/или лучевой терапии.

#### ***Саркома Капоши у больных СПИДом***

- Терапия второй линии.

#### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к паклитакселу или любому компоненту, входящему в состав препарата Целиксел, особенно к полиоксил-35-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 грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (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.

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Паклитаксел противопоказан к применению во время беременности. Соответствующие данные по применению паклитаксела беременным отсутствуют. Паклитаксел демонстрировал эмбриотоксическое и фетотоксическое действие у кроликов. Как и в случае с другими цитотоксическими препаратами, паклитаксел может вызывать поражение плода в случае применения беременными.



Паклитаксел противопоказан к применению в период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли паклитаксел в грудное молоко. Во время лечения кормление грудью следует прекратить.

#### **Способ применения и дозы**

Во избежание тяжелых реакций гиперчувствительности всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, блокаторами H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, например: 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до введения препарата Целиксел или – 20 мг дексаметазона внутривенно примерно за 30-60 минут до введения препарата Целиксел, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30–60 минут до введения препарата Целиксел.

Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения препаратом Целиксел 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 Целиксел 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/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии с последующим введением препарата платины

##### ***или***

- 1 раз в 3 недели: 135 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии с последующим введением препарата платины.

##### *Терапия второй линии (монотерапия)*

- 1 раз в 3 недели: 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии.

#### ***Рак молочной железы***

*Адьювантная терапия* проводится после стандартного комбинированного лечения. Препарат Целиксел вводится в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии. Всего рекомендуется проведение 4-х курсов терапии с интервалом 3 недели.

##### *Терапия первой линии*

- монотерапия: 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

- комбинированная терапия:

- С трастузумабом: на следующий день после введения трастузумаба - 175 мг/м<sup>2</sup> препарата Целиксел 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/м<sup>2</sup>): через 24 часа после введения доксорубицина – 220 мг/м<sup>2</sup> препарата Целиксел в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели.

*Терапия второй линии*

- 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

***Немелкоклеточный рак легкого***

*Комбинированная терапия:*

- 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, затем – препарат платины, каждые 3 недели

***или***

- 135 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии, затем – препарат платины, каждые 3 недели.

*монотерапия*

- 175 мг/м<sup>2</sup> – 225 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой инфузии, каждые 3 недели.

***Саркома Капоши, обусловленная СПИДом***

*Терапия второй линии*

- 135 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели или 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в течение 3-х часов, инфузии каждые 2 недели (45–50 мг/м<sup>2</sup> 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 Целиксел только при содержании нейтрофилов не менее 1000 клеток/мкл, тромбоцитов – 75 000/мкл;
- при тяжелой нейтропении (менее 500 клеток/мкл крови в течение недели и более) или тяжелой периферической нейропатии – уменьшение дозы препарата Целиксел 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 ней повышенным риском токсичности (в частности, миелосупрессии III-IV степени) рекомендуется коррекция дозы препарата. Необходимо установить тщательный контроль за состоянием пациентов.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушениями функции печени

| Степень печеночной недостаточности |     |  | Доза препарата <sup>б</sup> |
|------------------------------------|-----|--|-----------------------------|
| Активность печеночных трансаминаз  |     | Концентрация билирубина в сыворотке крови <sup>а</sup> |                             |
| <b>24 часовая инфузия</b>          |     |  |                             |
| <2×ВГН                             | и   | ≤1,5 мг/дл   | 135 мг/м <sup>2</sup>       |
| 2-<10×ВГН                          | и   | ≤1,5 мг/дл   | 100 мг/м <sup>2</sup>       |
| <10×ВГН                            | и   | 1,6–7,5 мг/дл  | 50 мг/м <sup>2</sup>        |
| ≥10×ВГН                            | или | >7,5 мг/дл   | не рекомендуется            |
| <b>3-х часовая инфузия</b>         |     |  |                             |
| <10×ВГН                            | и   | ≤1,25×ВГН  | 175 мг/м <sup>2</sup>       |
| <10×ВГН                            | и   | 1,26–2,0×ВГН   | 135 мг/м <sup>2</sup>       |
| <10×ВГН                            | и   | 2,01–5,0×ВГН   | 90 мг/м <sup>2</sup>        |
| ≥10×ВГН                            | или | >5,0×ВГН   | не рекомендуется            |

<sup>а</sup> Различия в концентрации билирубина между 3- и 24-часовой инфузией обусловлено различиями в дизайне клинических исследований

<sup>б</sup> 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 паклитаксела 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).

Для снижения риска образования осадка раствор для инфузий необходимо вводить сразу же после разведения и избегать чрезмерной тряски, вибраций и взбалтывания. Инфузионная система должна быть тщательно промыта перед использованием. В процессе введения необходимо регулярно контролировать внешний вид раствора и, при обнаружении осадка, прекращать инфузию.

### **Побочное действие**

Побочные эффекты, как правило, не отличаются по частоте и тяжести при лечении рака яичников, рака молочной железы, не мелкоклеточного 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 ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена при помощи доступных данных).

| Системно-органный класс   | Частота             | Нежелательная реакция   |
|---|---------------------|---|
| <i>Инфекции и инвазии</i>   | Очень часто         | присоединение вторичных инфекций  |
|   | Нечасто             | септический шок   |
|   | Редко*              | пневмония, сепсис   |
| <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i> | Частота неизвестна* | синдром лизиса опухоли  |
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>   | Очень часто         | миелосупрессия, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лихорадка, кровотечения |
|   | Редко*              | фебрильная нейтропения  |
|   | Очень редко*        | острый миелоидный лейкоз,   |

|  |                     | Мелодиспластический синдром  |
|--|---------------------|--|
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> | 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   |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>  | Очень часто         | нейротоксичность (главным образом, периферическая нейропатия)  |
|  | Редко*              | двигательная нейропатия (приводящая к незначительной слабости конечностей)   |
|  | Очень редко*        | спутанность сознания, вегетативная нейропатия, проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотензией, эпилептические припадки типа grand mal, судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия |
| <i>Нарушения со стороны органа зрения</i>    | Очень редко*        | обратимые поражения зрительного нерва и/или нарушения зрения (мерцательная скотома, или глазная мигрень), фотопсия, деструкция стекловидного тела глаза  |
|  | Частота неизвестна* | макулярный отек  |
| <i>Нарушения со стороны органа слуха и</i>   | Очень редко*        | потеря слуха, шум в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение),  |



| <i>лабиринта</i>  |              | <b>ототоксичность</b>  |
|---|--------------|--|
| <i>Нарушения со стороны сердца</i>  | Очень часто  | изменения на ЭКГ   |
|   | Часто        | брадикардия  |
|   | Нечасто      | кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, тахикардия с бигеминией, атриовентрикулярная блокада и обморок, инфаркт миокарда                      |
|   | Очень редко* | фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия   |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>   | Очень часто  | снижение АД  |
|   | Нечасто      | повышение АД, тромбоз, тромбофлебит  |
|   | Очень редко* | шок  |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> | Редко*       | одышка, плевральный выпот, дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония, фиброз легких, эмболия легочной артерии                                  |
|   | Очень редко* | кашель   |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>   | Очень часто  | тошнота, рвота, диарея, мукозит  |
|   | Редко        | кишечная непроходимость, перфорация кишечника, ишемический колит, панкреатит   |
|   | Очень редко* | тромбоз брыжеечной артерии, псевдомембранозный колит, эзофагит, запор, асцит, анорексия  |
| <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>                             | Очень редко* | гепатонекроз (с летальным исходом), печеночная энцефалопатия (с летальным исходом)   |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>                                   | 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, поражение кожи, напоминающие последствия лучевой |

|  |                     | терапии  |
|--|---------------------|--|
|  | Очень редко*        | синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз, многоформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис |
|  | Частота неизвестна  | склеродермия, кожная красная волчанка*   |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i> | Очень часто         | артралгия, миалгия   |
|  | Частота неизвестна* | системная красная волчанка   |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>                      | Часто               | локальный отек, боль, эритема, индурация   |
|  | Редко*              | астения, общее недомогание, повышение температуры тела, обезвоживание, периферические отеки  |
| <i>Лабораторные и инструментальные данные</i>                          | Часто               | повышение активности аспаргатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности щелочной фосфатазы   |
|  | Нечасто             | повышение концентрации билирубина  |
|  | Редко*              | повышение концентрации сывороточного креатинина  |

\* Пострегистрационные данные

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

*Препарат Целиксел + 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 паклитаксела 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 Целиксел + трастузумаб при терапии рака молочной железы*

При применении паклитаксела в комбинации с трастузумабом для терапии 1-ой линии метастатического рака молочной железы нижеперечисленные побочные эффекты

отмечались чаще, чем при монотерапии паклитакселом: сердечная недостаточность, инфекции, озноб, лихорадка, кашель, сыпь, артралгия, тахикардия, диарея, повышение АД, носовое кровотечение, акне, герпетические высыпания, случайные травмы, бессонница, ринит, синусит, реакции в месте введения. Применение паклитаксела 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 паклитакселом. В большинстве случаев побочные эффекты были обратимы после назначения соответствующего лечения.

*Препарат Целиксел + доксорубицин 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 Целиксел + лучевая терапия*

У пациентов, которым одновременно назначали паклитаксел 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 препаратами**

Цисплатин: при введении паклитаксела после цисплатина миелосупрессия выражена сильнее, а клиренс паклитаксела ниже на 20%, чем при введении цисплатина после паклитаксела.

Доксорубицин: при применении паклитаксела в комбинации с доксорубицином может повышаться содержание доксорубицина и его активного метаболита доксорубицинола в сыворотке крови. Такие побочные эффекты, как нейтропения и стоматит, выражены сильнее при применении паклитаксела перед введением доксорубицина, 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 паклитаксела на фоне лечения субстратами (например, мидазолам, буспирон, фелодипин, ловастатин, элетриптан, силденафил, симвастатин, триазолам, репаглинид и розиглитазон), индукторами (например,



рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин) или ингибиторами (например, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, кетоконазол, ритонавир, индинавир, нелфинавир) данных изоферментов.

#### Прочие взаимодействия

Повышенный риск развития фатальной системной вакцинной болезни возможен при совместном применении с живыми вакцинами. Применение живых вакцин у пациентов с иммуносупрессией не рекомендовано.

#### **Особые указания**

Применение препарата Целиксел должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами. Препарат Целиксел следует применять в виде разбавленного раствора. Перед введением препарата Целиксел больным должна проводиться премедикация глюкокортикостероидами, блокаторами H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>- гистаминовых рецепторов. Если препарат Целиксел используется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить препарат Целиксел, а затем цисплатин.

#### *Анафилаксия и серьезные реакции гиперчувствительности*

Менее чем у 1% пациентов, несмотря на проведенную премедикацию, при лечении паклитакселом 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 потоотделения, повышение АД.

При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности введение препарата Целиксел 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 паклитаксела в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-часовой инфузии тяжелой нейтроксичность отмечается чаще, чем при введении паклитаксела 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 паклитаксел + 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, пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, была отмечена по меньшей мере одна оппортунистическая инфекция.

Применение поддерживающей терапии, включая гранулоцитарный колониестимулирующий 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 паклитакселом, 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 паклитаксела и схемой введения.

При применении препарата Целиксел 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 Целиксел, 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 АД и брадикардия, наблюдающиеся во время введения препарата Целиксел, обычно бессимптомны и в большинстве случаев не требуют лечения. Снижение АД и брадикардия наблюдались обычно в течение первых 3-х часов инфузии. Также отмечались нарушения ЭКГ в виде нарушений реполяризации таких как синусовая тахикардия, синусовая брадикардия и ранняя экстрасистола. В тяжелых случаях лечение



препаратом Целиксел следует приостановить или прекратить. Рекомендуется контроль показателей жизненно важных функций, особенно в течение первого часа инфузии препарата. Если препарат Целиксел используется в комбинации с трастузумабом или доксорубицином для лечения метастатического рака молочной железы, рекомендуется контроль сердечной функции.

Случаи *тяжелых нарушений сердечной проводимости* были отмечены при лечении паклитакселом. При обнаружении симптомов нарушения сердечной проводимости пациентам 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 паклитакселом 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 Целиксел. 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 Целиксел.

Редко отмечались случаи нарушения вызванного потенциала зрительного нерва у пациентов со стойким повреждением зрительного нерва.

#### *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) несмотря на совместное назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора наблюдались у пациентов, применяющих паклитаксел 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.

#### *Лучевая терапия*

Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии.

#### *Вакцинация*

При совместном применении препарата Целиксел и живых вирусных вакцин возможно потенцирование репликации вакционного вируса и/или могут усиливаться побочные эффекты при применении вакцин, поскольку нормальные защитные механизмы могут быть угнетены по причине применения препарата. Вакцинация живыми вирусными вакцинами у пациентов, применяющих препарат Целиксел, может привести к развитию тяжелых инфекций. Иммуный ответ пациента при введении такой вакцины может быть снижен. Следует избегать применения живых вакцин у таких пациентов и получить консультацию специалиста.

#### *Фертильность*

Принимая во внимание возможный мутагенный эффект от применения препарата Целиксел, пациентам обоего пола должна быть рекомендована эффективная контрацепция во время терапии препаратом Целиксел и в течение 6 месяцев после окончания терапии. Также по причине возможного снижения фертильности у мужчин, может быть рекомендована криоконсервация спермы для возможности зачатия ребенка в будущем.

#### Вспомогательные вещества, входящие в состав препарата

Следует принять во внимание возможное воздействие этанола, который содержится в препарате Целиксел.

Препарат Целиксел содержит полиоксил-35-касторовое масло, которое может вызывать тяжелые аллергические реакции.

#### *Меры предосторожности*

Препарат Целиксел 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.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

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

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

#### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 6 мг/мл.

*Первичная упаковка лекарственного препарата.*

По 5; 16,7; 20; 23,3; 25; 35; 41,7; 43,4; 46; 50 или 60 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла типа I, герметично укупоренные бромбутиловыми пробками и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

*Вторичная упаковка лекарственного препарата.*

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац.

По 5, 10, 15, 25, 30, 50, 72 или 100 флаконов с препаратом и с равным количеством инструкций помещают в коробку из картона с перегородками для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

#### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Производитель**

АО «Фармасинтез-Норд», Россия

Юридический адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, пом. 1-Н,

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес производственной площадки: г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

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

АО «Фармасинтез-Норд», Россия,

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Тел.: 8-800-100-15-50

[www.pharmasyntez.com](http://www.pharmasyntez.com)