

**ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению лекарственного препарата

СОГЛАСОВАНО

**«ЦЕЛИКСЕЛ»**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Целиксел

**Международное непатентованное наименование препарата:** паклитаксел

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

**Состав на 1 мл:**

*Действующее вещество:* паклитаксел – 6,0 мг

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

**Описание**

Прозрачная, бесцветная или слегка желтоватого цвета вязкая жидкость

**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 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 CYP28 до 6-альфа-гидроксипаклитаксела и при участии изофермента CYP3Ф4 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 показаний 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 показаний 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 показаний 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;
- 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**

Применение препарата Целиксел при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

#### **Способы 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 нефропатией 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 первой дозы 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 внутривенной 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 нею повышенным риском токсичности (в частности, миелосупрессии III–IV) рекомендуется коррекция дозы препарата Целиксел. Необходимо установить тщательный контроль за состоянием пациентов.

**Таблица 1.** Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушениями функции печени

Степень печеночной недостаточности			Доза* препарата Целиксел, мг/м <sup>2</sup>
Активность печеночных трансаминаз		Концентрация билирубина в сыворотке крови, мкмоль/л	
24 часовая инфузия			

$<2 \times \text{ВГН}$	и	$\leq 26$	135
$2 - <10 \times \text{ВГН}$	и	$\leq 26$	100
$<10 \times \text{ВГН}$	и	28–129	50
$\geq 10 \times \text{ВГН}$	или	$>129$	не рекомендуется
<b>3-часовая инфузия</b>			
$<10 \times \text{ВГН}$	и	$\leq 22 \times \text{ВГН}$	175
$<10 \times \text{ВГН}$	и	$22 - 35 \times \text{ВГН}$	135
$<10 \times \text{ВГН}$	и	$35 - 86 \times \text{ВГН}$	90
$\geq 10 \times \text{ВГН}$	или	$>86 \times \text{ВГН}$	не рекомендуется

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

#### **Приготовление раствора для инфузии:**

При приготовлении, хранении и введении препарата Целиксел следует пользоваться оборудованием, которое не содержит деталей из 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 или 5% раствор декстрозы. Конечная концентрация паклитаксела в растворе должна составлять от 0,3 до 1,2 мг/мл. 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 микрон).

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<sup>0</sup>С.

#### **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 ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена при помощи доступных данных).

ПРИМЕЧАНИЕ: звездочкой отмечены пост маркетинговые данные о побочных эффектах.

*Со стороны системы кроветворения:* очень часто - миелосупрессия, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лихорадка, кровотечения; 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); 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 (АД); часто - брадикардия; нечасто – повышение артериального давления (АД), тромбоз, тромбоз флебит, 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 брыжеечной 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 нарушения зрения (мерцательная 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, 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\*.

*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 аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение активности щелочной фосфотазы; 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 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 артериального давления (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 средствами**

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 препарата Целиксел 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.

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 артериального давления (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 тяжелая нейротоксичность 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, пациенты с ВИЧ-инфекцией и пациенты 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 нейтропии (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 артериального давления (АД) и брадикардия, наблюдающиеся во время введения препарата Целиксел, 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 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 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 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.

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

#### *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 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.

Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии.

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

#### *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.

#### **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. 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.

### **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 флакон из бесцветного стекла типа I (USP/EP), герметично укупоренные бромбутиловыми 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, или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 30, 50, 72 или 100 флаконов с препаратом и с равным количеством инструкций помещают в коробку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Производитель**

АО «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД», Россия.

*Адрес:* 194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

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

АО «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД», Россия, 194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н, тел.: 8(495)961-20-63 доб. 7109, e-mail: info@pharmasyntez-nord.com

Представитель

АО «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД»



Малых Н.Ю.