МИНЗДРАВ РОССИИ
П N013329/01- 111113
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТАКСОЛ®, концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

произведено Корден Фарма Латина С.п.А., Италия

Регистрационное удостоверение П N013329/01

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « _____» 111113 20_____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Внимательно прочитайте эту Инструкцию, перед тем как начать прием/использование этого лекарства. • *Сохраните Инструкцию, она может потребоваться вновь.* • *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.* • *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*	---
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Во избежание тяжелых реакций гиперчувствительности всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, блокаторами Н1- и Н2-гистаминовых рецепторов, например: - 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Во избежание тяжелых реакций гиперчувствительности всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, блокаторами Н1- и Н2-гистаминовых рецепторов, например: - 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до

Старая редакция	Новая редакция
введения препарата Таксол® или - 20 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. Для пациентов, у которых развилась тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов составляло менее 500/мкл в течение более чем одной недели) или с тяжелой перифирической нейропатией при последующих курсах лечения препаратом Таксол® следует снизить дозу на 20%. Нейротоксичность и нейтропения являются дозозависимыми.	введения препарата Таксол® или - 20 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 перифирической 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/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии с	**Рак яичников** ***Терапия первой линии*** - 1 раз в 3 недели: 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии с

Старая редакция	Новая редакция
последующим введением препарата платины ***или*** - 1 раз в 3 недели: 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии с последующим введением препарата платины. ***Терапия второй линии (монотерапия)*** - 1 раз в 3 недели: 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии. **Рак молочной железы** ***Адъювантная терапия*** проводится после стандартного комбинированного лечения. Препарат Таксол® вводится в дозе 175 мг/м^2 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^2 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^2 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/м^2): через 24 часа после введения доксорубицина – 220 мг/м^2 препарата Таксол® в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3	последующим введением препарата платины ***или*** - 1 раз в 3 недели: 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии с последующим введением препарата платины. ***Терапия второй линии (монотерапия)*** - 1 раз в 3 недели: 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии. **Рак молочной железы** ***Адъювантная терапия*** проводится после стандартного комбинированного лечения. Препарат Таксол® вводится в дозе 175 мг/м^2 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^2 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^2 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/м^2): через 24 часа после введения доксорубицина – 220 мг/м^2 препарата Таксол® в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3

Старая редакция	Новая редакция
недели. ***Терапия второй линии*** - 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели. **Немелкоклеточный рак легких** ***комбинированная терапия:*** - 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, затем – препарат платины, каждые 3 недели ***или*** - 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии, затем – препарат платины, каждые 3 недели. ***монотерапия*** - 175 мг/м^2 - 225 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели. **Саркома Капоши, обусловленная СПИДом** ***Терапия второй линии*** - 135 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели или 100 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 3-х часов, каждые 2 недели (45-50 мг/ м^2 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	недели. ***Терапия второй линии*** - 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели. **Немелкоклеточный рак легких** ***комбинированная терапия:*** - 175 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, затем – препарат платины, каждые 3 недели ***или*** - 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии, затем – препарат платины, каждые 3 недели. ***монотерапия*** - 175 мг/м^2 - 225 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели. **Саркома Капоши, обусловленная СПИДом** ***Терапия второй линии*** - 135 мг/м^2 в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели или 100 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 3-х часов, каждые 2 недели (45-50 мг/м^2 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

Старая редакция	Новая редакция
клеток/мкл крови; - при тяжелой нейтропении (менее 500 клеток/мкл крови в течение недели и более) – уменьшение дозы препарата Таксол® на 20% при последующих курсах терапии; - при необходимости – назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).	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.	**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.

Таблица 1: Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушениями функции печени

Степень печеночной недостаточности			
Активность «печеночных» трансаминаз		Концентрация билирубина в	Доза* препарата Таксол®

Таблица 1: Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушениями функции печени

Степень печеночной недостаточности			
Активность «печеночных» трансаминаз		Концентрация билирубина в	Доза* препарата Таксол®

Старая редакция			
		сыворотке крови	
24 часовая инфузия			
< 2х ВГН	и	≤ 26 мкмоль/л	135 мг/м^2
2-< 10 х ВГН	и	≤ 26 мкмоль/л	100 мг/м^2
< 10 х ВГН	и	28-129мкмоль/л	50 мг/м^2
≥10 х ВГН	или	>129 мкмоль/л	Не рекомендуется
3-х часовая инфузия			
< 10 х ВГН	и	≤ 22 х ВГН	175 мг/м^2
< 10 х ВГН	и	22-35 х ВГН	135 мг/м^2
< 10 х ВГН	и	35-86 х ВГН	90 мг/м^2
≥10хВГН	или	> 86 х ВГН	Не рекомендуется

* рекомендуемые дозы для первого курса

Новая редакция			
		сыворотке крови	
24 часовая инфузия			
< 2х ВГН	и	≤ 26 мкмоль/л	135 мг/м^2
2-< 10 х ВГН	и	≤ 26 мкмоль/л	100 мг/м^2
< 10 х ВГН	и	28-129мкмоль/л	50 мг/м^2
≥10 х ВГН	или	>129 мкмоль/л	Не рекомендуется
3-х часовая инфузия			
< 10 х ВГН	и	≤ 22 х ВГН	175 мг/м^2
< 10 х ВГН	и	22-35 х ВГН	135 мг/м^2
< 10 х ВГН	и	35-86 х ВГН	90 мг/м^2
≥10хВГН	или	> 86 х ВГН	Не рекомендуется

* рекомендуемые дозы для первого курса

Старая редакция	Новая редакция
терапии; корректировка дозы при последующих курсах должна основываться на индивидуальной переносимости препарата. ВГН - верхняя граница нормы	терапии; корректировка дозы при последующих курсах должна основываться на индивидуальной переносимости препарата. ВГН - верхняя граница нормы
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,	**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,

Старая редакция	Новая редакция
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, 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,	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,

Старая редакция	Новая редакция
эпилептические припадки типа grand mal, судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия.	эпилептические припадки типа grand mal, судороги, энцефалопатия, головокружение, головная боль, атаксия.
Со стороны сердечно-сосудистой системы:	***Со стороны сердечно-сосудистой системы:***
Очень часто: изменения на ЭКГ, снижение АД.	Очень часто: изменения на ЭКГ, снижение артериального давления (АД).
Часто: брадикардия.	Часто: брадикардия.
Нечасто: повышение артериального давления, тромбоз, тромбофлебит, кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, тахикардия с бигеминией, атриовентрикулярная блокада и обморок, инфаркт миокарда.	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.	Очень редко*: фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, шок.
Со стороны дыхательной системы:	***Со стороны дыхательной системы:***
Редко*: одышка, плевральный выпот, дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония, фиброз легких, эмболия легочной артерии.	Редко*: одышка, плевральный выпот, дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония, фиброз легких, эмболия легочной артерии.
Очень редко*: кашель.	Очень редко*: кашель.
Со стороны желудочно-кишечного тракта:	***Со стороны желудочно-кишечного тракта:***
Очень часто: тошнота, рвота, диарея, мукозит.	Очень часто: тошнота, рвота, диарея, мукозит.
Редко*: кишечная непроходимость, перфорация кишечника, ишемический колит, панкреатит.	Редко*: кишечная непроходимость, перфорация кишечника, ишемический колит, панкреатит.
Очень редко*: тромбоз брыжеечной	Очень редко*: тромбоз брыжеечной артерии,

Старая редакция	Новая редакция
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 (мерцательная скотома, или глазная мигрень), фотопсия, деструкция стекловидного тела глаза. ***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, эпидермальный некролиз, многоформная	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 (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, поражения кожи, напоминающие последствия лучевой терапии. Очень редко*: синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некролиз, многоформная

Старая редакция	Новая редакция
экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис. Частота неизвестна: склеродермия.	экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис. Частота неизвестна: склеродермия, кожная красная волчанка*.
Со стороны костно-мышечной системы: Очень часто: артралгия, миалгия.	***Со стороны костно-мышечной системы:*** Очень часто: артралгия, миалгия. Частота неизвестна*: системная красная волчанка.
Местные реакции: Часто: локальный отек, боль, эритема, индурация.	***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.	***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.	***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	**Побочные эффекты при**

Старая редакция	Новая редакция
комбинированной терапии **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^2 отмечаются реже при использовании препарата Таксол® в дозе 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии, чем при его введении в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-часовой инфузии. **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 кровяного давления, носовое кровотечение, акте,	**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^2 отмечаются реже при использовании препарата Таксол® в дозе 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии, чем при его введении в дозе 175 мг/м^2 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

Старая редакция	Новая редакция
герпетические высыпания, случайные травмы, бессонница, ринит, синусит, реакции в месте введения.	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.	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.
Таксол ® + доксорубицин при терапии рака молочной железы	**Препарат Таксол ® + 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.	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.
Таксол ®+ лучевая терапия	**Препарат Таксол ®+ лучевая терапия**
У пациентов, которым одновременно назначали препарат Таксол® и	У пациентов, которым одновременно назначали препарат Таксол® и

Старая редакция	Новая редакция
лучевую терапию, отмечались случаи лучевого пневмонита.	лучевую терапию, отмечались случаи лучевого пневмонита.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ Цисплатин: При введении препарата Таксол® после цисплатина миелосупрессия выражена сильнее, а клиренс паклитаксела ниже на 33%, чем при введении цисплатина после препарата Таксол®. Доксорубицин: При применении препарата Таксол® 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 препарата Таксол® 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 Таксол® на фоне лечения субстратами, индукторами (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин) или	**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®. Доксорубицин: При применении препарата Таксол® 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 препарата Таксол® 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 Таксол® на фоне лечения субстратами (например, мидазолам, буспирон, фелодипин, ловастатин, элетриптан, силденафил, симвастатин,

Старая редакция	Новая редакция
ингибиторами (например, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил) данных изоферментов.	триазолам, репаглинид и розиглитазон), индукторами (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин) 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. Таксол® следует применять в виде разбавленного раствора. Перед введением препарата Таксол® больным должна проводиться премедикация глюкокортикостероидами, блокаторами H1- и H_2 - гистаминовых рецепторов. Если Таксол® используется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить 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.	**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 H_1- и H_2 - 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 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	**Миелосупрессия** Подавление функции костного мозга

Старая редакция	Новая редакция
(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^2 и препарата Таксол® в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-часовой инфузии тяжелая нейротоксичность отмечается чаще, чем при введении препарата Таксол® в дозе 135 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии. У пациентов с раком яичников риск возникновения почечной недостаточности выше при применении комбинации Таксол® + цисплатин по сравнению с монотерапией цисплатином.	(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^2 и препарата Таксол® в дозе 175 мг/м^2 в виде 3-часовой инфузии тяжелая нейротоксичность отмечается чаще, чем при введении препарата Таксол® в дозе 135 мг/м^2 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

Старая редакция	Новая редакция
	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 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.	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) в ходе лечения препаратом Таксол®, при последующих курсах лечения рекомендуется снизить дозу на	При развитии тяжелой нейтропении (менее 500/мкл) или тяжелой периферической нейропатии в ходе лечения препаратом Таксол®, при последующих курсах

Старая редакция	Новая редакция
20%.	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 Таксол®, обычно бессимптомны и в большинстве случаев не требуют лечения. 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 доксорубицином для лечения метастатического рака молочной железы, рекомендуется контроль сердечной функции.	**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 доксорубицином для лечения метастатического рака молочной железы, рекомендуется контроль сердечной функции. Случаи **тяжелых нарушений сердечной проводимости** были отмечены при лечении препаратом Таксол®. При обнаружении

Старая редакция	Новая редакция
	симптомов нарушения сердечной проводимости больным следует назначать соответствующую терапию наряду с постоянным ЭКГ-мониторингом сердечно-сосудистой системы.
Влияние на нервную систему При лечении препаратом Таксол® часто отмечается перифирическая нейропатия, обычно умеренно выраженная. При отмеченной тяжелой нейропатии рекомендуется снижение дозы на 20% при последующих курсах лечения. Следует принять во внимание возможное воздействие этанола, который содержится в препарате Таксол®.	**Влияние на нервную систему** Частота и тяжесть нарушений со стороны нервной системы в основном были дозозависимыми. При лечении препаратом Таксол® часто отмечалась перифирическая 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

Старая редакция	Новая редакция
	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/ровты, даиреи, 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 смоторя на совместное назначение гранулоцитарного колониестимулирующего 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.	**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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	**ФОРМА ВЫПУСКА**

Старая редакция	Новая редакция
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), укупоренный 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 .	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), укупоренный 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.

Менеджер отдела регистрации и качества Н. А. Кузнецова
ООО «Бристол-Майерс Сквибб»

Общество с ограниченной ответственностью Бристол-Майерс Сквибб Отдел регистрации и качества ИНН 7705022542 Москва