МИНЗДРАВ РОССИИ
П N013329/01- 161116
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 № 2

Дата внесения Изменения «_____» 161116 20_____ г.

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

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

Старая редакция	Новая редакция
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, триазолам, репаглинид и розиглитазон), индукторами (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин) или ингибиторами (например, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, кетоконазол, ритонавир, индинавир, нелфинавир) данных изоферментов.	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, 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 Таксол® должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами. Препарат Таксол® следует применять в виде	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Применение препарата Таксол® должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами. Препарат Таксол® следует применять в виде

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

Старая редакция	Новая редакция
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.	**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^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	**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^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

Старая редакция	Новая редакция
препарата в организме. У пациентов с раком яичников риск возникновения почечной недостаточности выше при применении комбинации препарат Таксол® + цисплатин по сравнению с монотерапией цисплатином. Случаи развития инфекций наблюдались очень часто и иногда со смертельным исходом, включая сепсис, пневмонию и перитонит. Инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей отмечались как наиболее частые осложненные инфекции. У пациентов с иммуносупрессией, пациенты с ВИЧ-инфекцией и пациенты с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, была отмечена по меньшей мере одна оппортунистическая инфекция. Применение поддерживающей терапии, включая гранулоцитарный 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.	препарата в организме. У пациентов с раком яичников риск возникновения почечной недостаточности выше при применении комбинации препарат Таксол® + цисплатин по сравнению с монотерапией цисплатином. Случаи развития инфекций наблюдались очень часто и иногда со смертельным исходом, включая сепсис, пневмонию и перитонит. Инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей отмечались как наиболее частые осложненные инфекции. У пациентов с иммуносупрессией, пациенты с ВИЧ-инфекцией и пациенты с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, была отмечена по меньшей мере одна оппортунистическая инфекция. Применение поддерживающей терапии, включая гранулоцитарный 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.

Старая редакция	Новая редакция
При применении препарата Таксол® необходимо регулярно контролировать картину крови. Не следует назначать препарат больным с содержанием нейтрофилов менее 1500/мкл и менее 1000/мкл при саркоме Капоши, обусловленной СПИДом, и с содержанием тромбоцитов менее 100 000/мкл (75 000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). При развитии тяжелой нейтропении (менее 500/мкл) или тяжелой периферической нейропатии в ходе лечения препаратом Таксол®, при последующих курсах лечения рекомендуется снизить дозу на 20% (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, - на 25%). **Влияние на сердечно-сосудистую систему** Снижение, повышение артериального давления (АД) и брадикардия, наблюдающиеся во время введения препарата Таксол®, обычно бессимптомны и в большинстве случаев не требуют лечения. Снижение артериального давления (АД) и брадикардия наблюдались обычно в течение первых 3-х часов инфузии. Также отмечались нарушения ЭКГ в виде нарушений ре-поляризации таких как синусовая тахикардия, синусовая брадикардия и ранняя экстрасистола. В	При применении препарата Таксол® необходимо регулярно контролировать картину крови. Не следует назначать препарат больным с содержанием нейтрофилов менее 1500/мкл и менее 1000/мкл при саркоме Капоши, обусловленной СПИДом, и с содержанием тромбоцитов менее 100 000/мкл (75 000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). При развитии тяжелой нейтропении (менее 500/мкл) или тяжелой периферической нейропатии в ходе лечения препаратом Таксол®, при последующих курсах лечения рекомендуется снизить дозу на 20% (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, - на 25%). **Влияние на сердечно-сосудистую систему** Снижение, повышение артериального давления (АД) и брадикардия, наблюдающиеся во время введения препарата Таксол®, обычно бессимптомны и в большинстве случаев не требуют лечения. Снижение артериального давления (АД) и брадикардия наблюдались обычно в течение первых 3-х часов инфузии. Также отмечались нарушения ЭКГ в виде нарушений ре-поляризации таких как синусовая тахикардия, синусовая брадикардия и ранняя экстрасистола. В

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

Старая редакция	Новая редакция
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®.	нейропатии рекомендуется снижение дозы на 20% при последующих курсах лечения (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, - на 25%). Периферическая нейропатия может быть причиной прекращения терапии препаратом Таксол®. Симптомы нейропатии уменьшались или полностью исчезали в течение нескольких месяцев после прекращения терапии препаратом. Развитие нейропатии при предшествующей терапии не является противопоказанием для назначения препарата Таксол®.
Редко отмечались случаи нарушения вызванного потенциала зрительного нерва у пациентов со стойким повреждением зрительного нерва.	Редко отмечались случаи нарушения вызванного потенциала зрительного нерва у пациентов со стойким повреждением зрительного нерва.
Следует принять во внимание возможное воздействие этанола, который содержится в препарате Таксол®.	Следует принять во внимание возможное воздействие этанола, который содержится в препарате Таксол®.
Влияние на желудочно-кишечный тракт	**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.	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 смоторя на совместное назначение гранулоцитарного	Редкие случаи нейтропенического энтероколита (тифлита) не смотря на совместное назначение гранулоцитарного

Старая редакция	Новая редакция
колониестимулирующего фактора наблюдались у пациентов, применяющих препарат Таксол® в виде монотерапии и в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.	колониестимулирующего фактора наблюдались у пациентов, применяющих препарат Таксол® в виде монотерапии и в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.
Печеночная недостаточность	**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.	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.	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.	Пациентам во время лечения препаратом Таксол® и, по крайней мере, в течение 3-х месяцев после окончания терапии следует использовать надежные методы контрацепции.
	Вакцинация.
	При совместном применении препарата Таксол® и живых вирусных вакцин возможно потенцирование репликации вакцинного вируса и/или могут усиливаться побочные эффекты при применении вакцин, поскольку нормальные защитные механизмы могут быть угнетены по причине применения препарата Таксол®. Вакцинация

Старая редакция	Новая редакция
	живыми вирусными вакцинами у пациентов, применяющих препарат Таксол®, может привести к развитию тяжелых инфекций. Иммунный 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 Таксол®, пациентам обоего пола должна быть рекомендована эффективная контрацепция во время терапии препаратом Таксол® 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 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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

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

Общество с ограниченной ответственностью «Бристол-Майерс Сквибб» г.р. № 5666.1 1999 г. Отдел регистрации и качества ИНН 7705022542 Москва