ЛП-№(002134)-(РГ-RU) от 15.10.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Целиксел, 6 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: паклитаксел.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 6 мг паклитаксела.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: полиоксил-35-касторовое масло, этанол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная, бесцветная или слегка желтоватого цвета вязкая жидкость.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. 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

- Адъювантная 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 адъювантной терапии, с включением препаратов антрациклинового ряда, при отсутствии противопоказаний для их применения.
- Терапия первой линии у пациентов с поздней стадией рака или с метастатическим раком молочной железы в комбинации с препаратами антрациклинового ряда при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

отсутствии противопоказаний для их применения, либо в комбинации с трастузумабом у пациенток с иммуногистохимически подтвержденным 2+ или 3+ уровнем экспрессии HER-2.

- Терапия второй линии у пациентов с поздней стадией рака или с метастатическим раком при прогрессировании заболевания после комбинированной химиотерапии. Предшествующая терапия должна включать препараты антрациклинового ряда при отсутствии противопоказаний для их применения.

Немелкоклеточный рак легкого

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

Саркома Капоши у больных СПИДом

- Терапия второй линии.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Применение препарата Целиксел должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами.

Режим дозирования

Во избежание тяжелых реакций гиперчувствительности всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, блокаторами $H_1$- и $H_2$-гистаминовых рецепторов, например: 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до введения препарата Целиксел или – 20 мг дексаметазона внутривенно примерно за 30-60 минут до введения препарата Целиксел, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30–60 минут до введения препарата Целиксел.

Пациентам с солидными опухолями повторные курсы лечения препаратом Целиксел назначаются только после достижения содержания нейтрофилов 1500/мкл (1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом), а содержание тромбоцитов – 100 000/мкл (75 000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Для пациентов, у которых развилась тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов составляло менее 500/мкл в течение более, чем одной недели) или с тяжелой периферической нейропатией при последующих курсах лечения препаратом Целиксел следует снизить дозу на 20 % (на 25 % у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом). Нейротоксичность и нейтропения являются дозозависимыми.

*Рак яичников*

*Терапия первой линии*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- 1 раз в 3 недели: 175 мг/м$^2$ в виде 3-х часовой внутривенной инфузии с 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 Целиксел 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 трастузумаба - 175 мг/м$^2$ 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$^2$): через 24 часа после введения доксорубицина – 220 мг/м$^2$ препарата Целиксел в виде 3-х часовой внутривенной инфузии, каждые 3 недели.

*Терапия второй линии*

- 175 мг/м$^2$ в виде 3-х часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

*Немелкоклеточный рак легкого*

*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 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, инфузии каждые 2 недели (45–50 мг/м$^2$ в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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).

Особые группы пациентов

*Пациенты с нарушением функции печени*

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

Таблица 1. Рекомендуемые дозы для пациентов с нарушениями функции печени

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

[а] Различия в концентрации билирубина между 3- и 24- часовой инфузией обусловлено различиями в дизайне клинических исследований

[б] Рекомендуемые дозы для первого курса терапии; корректировка дозы при последующих курсах должна основываться на индивидуальной переносимости препарата.

ВГН = верхняя граница нормы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Способ применения

Внутривенно.

*Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним*

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

**4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к паклитакселу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Исходное содержание нейтрофилов менее 1500/мкл у пациентов с солидными опухолями.
- Исходное или зарегистрированное в процессе лечения содержание нейтрофилов менее 1000/мкл у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом.
- Сопутствующие серьезные неконтролируемые инфекции у пациентов с саркомой Капоши.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (нет достаточных данных по безопасности и эффективности препарата).

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

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.

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 H1- и H2- гистаминовых рецепторов. Если препарат Целиксел используется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить препарат Целиксел, а затем цисплатин.

*Анафилаксия и серьезные реакции гиперчувствительности*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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$^2$ и паклитаксела в дозе 175 мг/м$^2$ в виде 3-часовой инфузии тяжелая нейротоксичность отмечается чаще, чем при введении паклитаксела 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 паклитаксел + цисплатин по сравнению с монотерапией цисплатином. Случаи развития инфекций наблюдались очень часто и иногда со смертельным исходом, включая сепсис, пневмонию и перитонит. Инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей отмечались как наиболее частые осложненные инфекции. У пациентов с иммуносупрессией, пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, была отмечена по меньшей мере одна оппортунистическая инфекция.

Применение поддерживающей терапии, включая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, рекомендовано для пациентов, у которых наблюдалась

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

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

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

*Влияние на сердечно-сосудистую систему*

Снижение, повышение 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 реполяризации таких как синусовая тахикардия, синусовая брадикардия и ранняя экстрасистола. В тяжелых случаях лечение препаратом Целиксел следует приостановить или прекратить. Рекомендуется контроль показателей жизненно важных функций, особенно в течение первого часа инфузии препарата. Если препарат Целиксел используется в комбинации с трастузумабом или доксорубицином для лечения метастатического рака молочной железы, рекомендуется контроль сердечной функции.

Случаи тяжелых нарушений сердечной проводимости были отмечены при лечении паклитакселом. При обнаружении симптомов нарушения сердечной проводимости пациентам следует назначать соответствующую терапию наряду с постоянным ЭКГ-мониторингом сердечно-сосудистой системы.

*Влияние на нервную систему*

Частота и тяжесть нарушений со стороны нервной системы в основном были дозозависимыми. При лечении паклитакселом часто отмечалась периферическая нейропатия, обычно умеренно выраженная. Частота развития периферической нейропатии увеличивалась по мере накопления препарата в организме. Случаи парестезии часто наблюдались в виде гиперестезии. При отмеченной тяжелой нейропатии рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

снижение дозы на 20% при последующих курсах лечения (у пациентов с саркомой Капоши, обусловленной СПИДом, - на 25%). Периферическая нейропатия может быть причиной прекращения терапии препаратом Целиксел. Симптомы нейропатии уменьшались или полностью исчезали в течение нескольких месяцев после прекращения терапии препаратом. Развитие нейропатии при предшествующей терапии не является противопоказанием для назначения препарата Целиксел.

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

*Влияние на желудочно-кишечный тракт*

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

*Печеночная недостаточность*

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

*Лучевая терапия*

Лучевой пневмонит зарегистрирован при сопутствующей лучевой терапии.

*Вакцинация*

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

<u>Вспомогательные вещества, входящие в состав препарата</u>

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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

Доксорубицин: при применении паклитаксела в комбинации с доксорубицином может повышаться содержание доксорубицина и его активного метаболита доксорубицинола в сыворотке крови. Такие побочные эффекты, как нейтропения и стоматит, выражены сильнее при применении паклитаксела перед введением доксорубицина, а также при проведении более длительной инфузии, чем рекомендовано.

Субстраты, индукторы и ингибиторы изоферментов CYP2C8 и CYP3A4: паклитаксел метаболизируется при участии изоферментов CYP2C8 и CYP3A4, поэтому следует соблюдать осторожность при использовании паклитаксела на фоне лечения субстратами (например, мидазолам, буспирон, фелодипин, ловастатин, элетриптан, силденафил, симвастатин, триазолам, репаглинид и розиглитазон), индукторами (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин) или ингибиторами (например, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, кетоконазол, ритонавир, индинавир, нелфинавир) данных изоферментов.

Прочие взаимодействия

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

**4.6. Фертильность, беременность и лактация**

Контрацепция у мужчин и женщин

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.

Беременность

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Лактация

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

Фертильность

Также по причине возможного снижения фертильности у мужчин, может быть рекомендована криоконсервация спермы для возможности зачатия ребенка в будущем.

**4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

**4.8. Нежелательные реакции**

Резюме профиля безопасности

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

*Нежелательные реакции при монотерапии*

Нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (не может быть оценена при помощи доступных данных).

| Системно-органный класс | Частота | Нежелательная реакция |
|---|---|---|
| *Инфекции и инвазии* | Очень часто | присоединение вторичных инфекций |
| | Нечасто | септический шок |
| | Редко* | пневмония, сепсис |
| *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные* | Частота неизвестна* | синдром лизиса опухоли |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

| | | |
|---|---|---|
| *новообразования (включая кисты и полипы)* | | |
| *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* | Очень часто | миелосупрессия, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лихорадка, кровотечения |
| | Редко* | фебрильная нейтропения |
| | Очень редко* | острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром |
| *Нарушения 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 |
| *Нарушения 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 |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

| | | |
|---|---|---|
| *Нарушения 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 |
| *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта* | Очень редко* | потеря слуха, шум в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение), ототоксичность |
| *Нарушения со стороны сердца* | Очень часто | изменения на ЭКГ |
| | Часто | брадикардия |
| | Нечасто | кардиомиопатия, бессимптомная желудочковая тахикардия, тахикардия с бигеминией, атриовентрикулярная блокада и обморок, инфаркт миокарда |
| | Очень редко* | фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия |
| *Нарушения со стороны сосудов* | Очень часто | снижение артериального давления (АД) |
| | Нечасто | повышение артериального давления (АД), тромбоз, тромбофлебит |
| | Очень редко* | шок |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* | Редко* | одышка, плевральный выпот, дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония, фиброз легких, эмболия легочной артерии |
| | Очень редко* | кашель |
| *Желудочно-кишечные нарушения* | 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 |
| *Нарушения со стороны печени и* | Очень редко* | гепатонекроз (с летальным исходом), печеночная энцефалопатия (с летальным |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

| | | |
|---|---|---|
| *желчевыводящих путей* | | исходом) |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | 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* |
| *Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани* | Очень часто | артралгия, миалгия |
| | Частота неизвестна* | системная красная волчанка |
| *Общие нарушения и реакции в месте введения* | Часто | локальный отек, боль, эритема, индурация |
| | Редко* | астения, общее недомогание, повышение температуры тела, обезвоживание, периферические отеки |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | Часто | повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности щелочной фосфатазы |
| | Нечасто | повышение концентрации билирубина |
| | Редко* | повышение концентрации сывороточного креатинина |

* Пострегистрационные данные

Описание отдельных нежелательных реакций

*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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 паклитаксела 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 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

*Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

**4.9. Передозировка**

Симптомы

Аплазия костного мозга, периферическая нейропатия, мукозиты.

Лечение

Симптоматическое. Антидот к паклитакселу не известен.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01CD01.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Паклитаксел является противоопухолевым препаратом, получаемым биосинтетическим путем.

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

### 5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

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$^2$ 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$^2$ соответственно. Средний объем распределения составляет от 198 до 688 л/м$^2$.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

При множественных курсах лечения кумуляция паклитаксела не отмечена.

Связь с белками плазмы крови составляет в среднем 89%.

Биотрансформация

В исследованиях *in vitro* на микросомах печени выявлено, что паклитаксел метаболизируется в печени при участии изофермента CYP2C8 до 6-альфа-гидроксипаклитаксела и при участии изофермента CYP3A4 до 3-пара-гидроксипаклитаксела и 6-альфа, 3-пара-дигидроксипаклитаксела.

Элиминация

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Полиоксил-35-касторовое масло

Лимонная кислота безводная

Этанол 95 %

### 6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

### 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С

### 6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

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

Вторичная упаковка лекарственного препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящаяся. Дополнительно на пачку могут наклеивать два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

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

**6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом**

Меры предосторожности

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

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

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

Приготовленные растворы могут опалесцировать из-за присутствующей в составе лекарственной формы основы-носителя.

При введении препарата следует использовать систему с мембранным фильтром (размер пор не более 0,22 мкм).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2024 № 11741
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

*Юридический адрес:* 197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н.

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

*Адрес:* 197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Целиксел доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org.