ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
Абраксан (Abraxane®)

Регистрационный номер

Торговое название: Абраксан

Международное непатентованное название: паклитаксел (paclitaxel)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий

Состав

Каждый флакон содержит:
активное вещество: паклитаксел 100 мг
вспомогательные вещества: альбумин человека

Описание
Лиофилизированный порошок или пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета.
После растворения: полупрозрачная однородная суспензия белого или белого с желтоватым оттенком цвета

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство, алкалоид

Код АТХ: L01CD01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.
Действующим веществом препарата Абраксан является паклитаксел, противоопухолевое средство растительного происхождения, получаемый из коры тиса среднего (*Taxus media*). Абраксан представляет собой альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел. Средний диаметр наночастиц составляет 130 нм, при этом паклитаксел в препарате Абраксан находится в аморфном состоянии.
Механизм действия паклитаксела основан на его способности влиять на процесс деления клетки: стимулировать сборку микротрубочек митотического веретена из димерных молекул тубулина и стабилизировать микротрубочки, подавляя их деполимеризацию. Это приводит к подавлению нормальной динамической реорганизации микротубулярной сети в интерфазе митоза, а также вызывает образование аномальных скоплений микротрубочек на протяжении всего клеточного цикла и появление множественных звездообразных скоплений (астеров) в фазе митоза.
В состав Абраксана не входят такие растворители, как Кремофор и этанол, которые характеризуются не только выраженными токсическими эффектами, в том числе тяжелыми реакциями гиперчувствительности, но и препятствуют биораспределению активного вещества из кровяного русла в ткани (за счет образования в кровотоке мицелл, в которые заключены молекулы паклитаксела).
Считается, что при применении Абраксана транспорт паклитаксела осуществляется посредством альбумина, что обеспечивает хорошее проникновение в опухолевую ткань (при введении препарата достигается более высокая скорость распределения и концентрация паклитаксела в опухолевых тканях). Так, Абраксан содержит наночастицы паклитаксела,

связанные с альбумином, который, как известно, является медиатором транспорта компонентов плазмы через эндотелий. Альбумин способствует активации трансэндотелиального транспорта паклитаксела, которая предположительно опосредована связанным с мембраной рецептором альбумина gp-60, с последующим накоплением активного вещества в опухолевой ткани. Накопление паклитаксела в опухоли происходит, по-видимому, благодаря присутствию секретируемого большинством опухолевых клеток альбумин-связывающего белка SPARC (нативного кислого белка, богатого цистеином).

Абраксан, альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел, также характеризуется хорошей переносимостью (максимально переносимая доза препарата составляет 300 мг/м^2 при введении один раз в 3 недели) при низкой частоте развития нейтропении 4-й степени тяжести. Препарат в оптимальных дозах вызывает регрессию опухоли в 33,2% случаев, период стабилизации заболевания составляет 23 недели, продолжительность безрецидивного периода составляет 22,7 недели, а общая выживаемость – 65 недель.

Фармакокинетика.

При внутривенном введении Абраксана (30 минутная или 3 часовая инфузия) в дозе от 80 до 375 мг/м^2 происходит двухфазное снижение концентрации паклитаксела в плазме: сначала короткое (фаза распределения), затем длительное (фаза выведения). Период полувыведения в фазу элиминации – ~27 часов. Величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) дозозависима, а продолжительность инфузии не влияет на фармакокинетические показатели паклитаксела. При введении Абраксана в терапевтической дозе (260 мг/м^2) максимальная концентрация (C_{max}) достигается к концу инфузии и составляет в среднем 18741 нг/мл.

При введении Абраксана в дозе 260 мг/м^2 отмечались значительно более высокие показатели клиренса и объема распределения (увеличение на 43% и 53% соответственно по сравнению с препаратами паклитаксела в виде готовых инъекционных растворов). Общий клиренс составляет в среднем 15 л/ч/м^2; средний показатель объема распределения – 632 л/м^2 – свидетельствует об интенсивном внесосудистом распределении препарата и/или его высокой абсорбции тканями.

Для Абраксана характерна высокая степень проникновения активного вещества из кровотока в ткани и его избирательное кумулирование в ксенотрансплантантах опухолей человека. Период полураспределения из крови в ткани составляет 15-60 минут. Легко проникает и абсорбируется тканями, накапливается преимущественно в печени, селезенке, поджелудочной железе, легких, сердце, скелетных мышцах. Значительно более высокие фармакокинетические показатели Абраксана, период полувыведения из системного кровотока, равновесный объем распределения и содержание активного вещества в опухолевой ткани, по-видимому, объясняются наличием активного транспорта паклитаксела, связанного с альбумином.

Степень связывания паклитаксела с сывороточными белками человека *in vitro* составляет от 89% до 98%, при этом присутствие циметидина, ранитидина, дексаметазона или дифенгидрамина не влияет на данный показатель.

Биотрансформация в гидроксилированные производные происходит в печени с участием изоферментов цитохрома CYP2C8 (с образованием основного метаболита 6-альфа-гидроксипаклитаксел) и CYP3A4 (с образованием метаболитов 3'-*пара*-гидроксипаклитаксел и 6-альфа, 3'-*пара*-дигидроксипаклитаксел).

Изменения метаболизма и экскреции препарата Абраксан при нарушениях функции печени и почек специально не исследовалось.

После 30-минутной инфузии в дозе 260 мг/м^2 выведение почками в неизмененном виде составляет в среднем 4% от дозы, и менее 1% – в виде метаболитов. Выводится преимущественно с желчью (в среднем 20%, а в некоторых случаях – до 45% от введенной

дозы). При повторных инфузиях не кумулирует. На сегодня данных о проникновении паклитаксела в грудное молоко нет.
Сравнительный анализ фармакокинетических показателей Абраксана, выполненный для разных возрастных групп (до 65 лет и старше), не выявил значимых различий между ними. При этом объем информации по пациентам старше 75 лет ограничен, поскольку фармакокинетические показатели оценивались только у 3 пациентов данной возрастной группы.

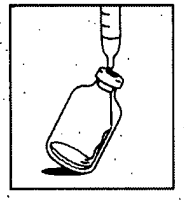
Показания к применению
Терапия второй и последующих линий у больных метастатическим раком молочной железы, рефрактерного к стандартной антрациклин-содержащей комбинированной химиотерапии (или при наличии противопоказаний), а также при рецидиве заболевания в течение 6 месяцев после завершения адъювантной химиотерапии.

Противопоказания
Гиперчувствительность (к паклитакселу и альбумину человека), нейтропения (менее 1500/мкл), тяжелые нарушения функции печени, беременность, период лактации, детский возраст до 18 лет (отсутствие достаточных данных по безопасности и эффективности).

С осторожностью: при угнетении костномозгового кроветворения (в том числе после химио- или лучевой терапии), легких и умеренных нарушениях функции печени, заболеваниях сердца, предшествующей терапии антрациклинами, нейропатии, острых инфекционных заболеваниях.

Способ применения и дозы
Внутривенно капельно в течение 30 минут в дозе 260 мг/м^2 один раз в три недели. Премедикация не требуется. При развитии тяжелой нейтропении (число нейтрофилов менее 500/мкл в течение недели или более) или тромбоцитопении, или тяжелой сенсорной нейропатии следует приостановить лечение до восстановления нейтрофилов до 1500/мкл и выше, тромбоцитов – 100000/мкл или снижения выраженности нейропатии как минимум до умеренной степени. При проведении повторных курсов необходимо уменьшать дозу до 220 мг/м^2. При повторном развитии тяжелых форм нейтропении или сенсорной нейропатии необходимо снижение дозы до 180 мг/м^2.

Подготовка препарата к введению
С соблюдением требований асептики приготовьте суспензию для инфузии следующим образом:
1. Снимите с флакона защитный колпачок, протрите пробку спиртовым раствором.
2. При помощи стерильного шприца, медленно (в течение как минимум 1 минуты) введите 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций во флакон. Иглу шприца следует направить таким образом, чтобы раствор стекал по стенке флакона.



3. Для предотвращения пенообразования ИЗБЕГАТЬ ПОПАДАНИЯ раствора непосредственно на лиофилизат.
4. После того как весь физиологический раствор будет введен во флакон, оставьте его не менее чем на 5 минут для равномерного впитывания раствора лиофилизатом.
5. После этого, аккуратно вращая и (или) переворачивая флакон в течение не менее 2 минут, добейтесь полного растворения лиофилизата. Не допускайте пенообразования.

6. При образовании пены или агломератов оставьте флакон как минимум на 15 минут до полного оседания пены. В случае необходимости повторите растворение до полного исчезновения агломератов.
7. Готовый к применению препарат представляет собой однородную суспензию белого или белого с желтоватым оттенком цвета без видимых механических включений. При наличии таких включений или осадка перед введением препарата следует снова **аккуратно** переворачивать флакон до получения однородной суспензии.
8. Концентрация полученной суспензии составляет 5 мг/мл, и перед введением ее **дополнительного разбавления не требуется**. Общий объем суспензии для инфузии рассчитайте следующим образом: **объем инфузии (мл) = доза (мг) / 5**.
9. Готовую суспензию в необходимом объеме, соответствующем рассчитанной дозе препарата, перенесите в пустой стандартный инфузионный пакет из поливинилхлорида (или не содержащий ПВХ). Не рекомендуется использовать инфузионные системы со встроенными фильтрами.
10. Перед введением препарат следует проверить на наличие механических включений и возможного изменения цвета.

Хранение готовой суспензии во флаконах

Использовать сразу после разведения, при необходимости готовую суспензию можно хранить в укупоренном флаконе и картонной пачке при температуре 2-8°С не более 8 часов. Беречь от яркого света.

Хранение готовой суспензии в инфузионных пакетах

Готовый для введения препарат в инфузионном пакете в случае необходимости следует хранить при температуре не выше 25°С и использовать не позднее чем через 8 часов после разведения.

Побочное действие

Для оценки частоты возникновения побочных эффектов препарата в настоящей инструкции используются следующие термины: очень часто (≥1/10), часто (<1/10 – ≥1/100), редко (<1/100 – ≥1/1000), очень редко (<1/1000 – ≥1/10000).

Со стороны органов кроветворения: очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения; часто – фебрильная нейтропения; редко – кровотечения; очень редко – панцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – тахикардия, аритмия, наджелудочковая тахикардия, повышение артериального давления (АД), «приливы»; редко – снижение АД; очень редко – брадикардия, остановка сердца, тромбоз/эмболия сосудов, отеки, нарушения мозгового кровообращения (инсульт), динамическое нарушение мозгового кровообращения.

Кроме того, были зарегистрированы единичные случаи застойной сердечной недостаточности и левожелудочковой недостаточности, при этом у большинства пациентов в анамнезе были заболевания сердца или применение кардиотоксических средств, таких как антрациклины.

В 35% случаев у пациентов с нормальными исходными показателями были зарегистрированы патологические изменения ЭКГ, наиболее распространенные из которых включали неспецифические нарушения процессов реполяризации, синусовую брадикардию, синусовую тахикардию. Как правило, изменения показателей ЭКГ во время лечения являются бессимптомными и не требуют снижения дозы препарата и/или медицинского вмешательства.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: очень часто – периферическая нейропатия (гипестезия, парестезия); часто – периферическая сенсорная нейропатия, сенсорная нейропатия, моторная нейропатия, головная боль, головокружение, дисгевзия, атаксия, повышенная сонливость, бессонница, депрессия, чувство тревоги; редко – полинейропатия, снижение рефлексов/арефлексия, дискинезия, невралгия, потеря

чувствительности, обморок, постуральное головокружение, тремор, нейрогенная боль, повышенная возбудимость; очень редко – паралич VII черепно-мозгового (лицевого) нерва и голосовых связок.

Частота развития и тяжесть неврологических нарушений зависят от дозы и наличия предшествующей и/или сопутствующей терапии препаратами, оказывающими нейротоксическое действие.

Со стороны системы дыхания: часто – одышка, кашель, носовое кровотечение, фаринголарингеальные боли, ринит, ринорея; редко – аллергический ринит, охриплость, свистящее дыхание, сухость/заложенность носа, одышка при физической нагрузке, плевральный выпот, тромбоэмболия/эмболия легочной артерии; очень редко – пневмоторакс, интерстициальный пневмонит. В редких случаях в сочетании с лучевой терапией отмечался лучевой пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, диарея, запор, мукозит, анорексия; часто – боль в животе, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс; редко – дисфагия, глоссалгия, метеоризм, сухость рта, эзофагит, гепатомегалия.

В редких случаях при введении препаратов паклитаксела в виде готовых инъекционных растворов отмечались кишечная непроходимость, обструкция/перфорация кишечника, панкреатит, ишемический колит, а в единичных случаях – некроз печени, печеночная энцефалопатия. Кроме того, при монотерапии паклитакселом или при сочетании его с другими химиотерапевтическими препаратами в редких случаях отмечался нейтропенический энтероколит (тифлит), несмотря на сопутствующее применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – дизурия, поллакиурия, гематурия, ноктурия, полиурия, недержание мочи.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: очень часто – алопеция; кожная сыпь; часто – зуд, эритема, сухость кожи, поражения ногтевых пластин (изменения пигментации или обесцвечивание ногтевого ложа), онихолизис, гиперпигментация; редко – пострадиационные изменения/поражения, макуло-папулезная сыпь, крапивница (в том числе генерализованная); очень редко – дерматит в зоне предыдущего облучения.

В редких случаях у пациентов, получавших капецитабин до лечения Абраксаном, отмечалась ладонно-подошвенная эритродизестезия.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – артралгия/миалгия; редко – боль в костях и мышечные спазмы.

Со стороны обмена веществ: часто – обезвоживание; редко – задержка жидкости.

Со стороны органов чувств: часто – расфокусировка зрения, повышенное слезоотделение, сухой кератоконъюнктивит, вертиго; редко – обратимые нарушения зрения, кератит, конъюнктивит, раздражение глаз, шум в ушах, боль в ушах.

Изменения лабораторных показателей: часто – увеличение активности аланинаминотрансферазы (АСТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), гипокалиемия, снижение количества эритроцитов; редко – гипербилирубинемия; повышение уровня креатинина в сыворотке крови; гипер-/гипофосфатемия, гипоальбуминемия, гипер-/гипогликемия, гипокальциемия, гипонатриемия, увеличение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Реакции гиперчувствительности: в день введения Абраксана в редких случаях развиваются реакции гиперчувствительности легкой или умеренной степени выраженности, включающие в себя одышку, «приливы» крови, снижение АД, аритмию и боль/дискомфорт в груди. Кроме того, отмечались единичные случаи тяжелых реакций гиперчувствительности.

Местные реакции: в редких случаях в месте введения отмечались эритема, отек и боль легкой степени выраженности.

Прочие: очень часто – астения, повышенная усталость, гипертермия; часто – недомогание, ухудшение общего состояния, уменьшение массы тела, слабость, периферические отеки, гриппоподобный синдром, снижение толерантности к инфекциям, инфекции различной этиологии (включая кандидоз слизистой оболочки полости рта, инфекции верхних дыхательных путей и пневмония), редко – боль в области опухолевого поражения, некроз опухоли.

Передозировка

Основными прогнозируемыми осложнениями при превышении дозы препарата являются миелосупрессия, периферические нейротоксические реакции и мукозит. Специфический антидот паклитаксела неизвестен, в случае передозировки Абраксана проводят симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Специальных исследований взаимодействия Абраксана с другими препаратами при их совместном применении не проводилось.

Известно, что при введении паклитаксела после цисплатина наблюдаются более выраженная миелосупрессия и снижение общего клиренса паклитаксела по сравнению с обратной последовательностью введения этих препаратов.

При применении паклитаксела в комбинации с доксорубицином также отмечаются побочные эффекты, связанные с последовательностью введения этих препаратов. Так, при введении паклитаксела перед введением доксорубицина наблюдаются более выраженная нейтропения и случаи стоматита. Кроме того, комбинированная терапия указанными препаратами может привести к повышению концентрации доксорубицина и его активного метаболита доксорубицинола в сыворотке крови.

В связи с тем, что метаболизм паклитаксела опосредован изоферментами CYP2C8 и CYP3A4 цитохрома P450 следует с осторожностью назначать Абраксан совместно с ингибиторами (в том числе кетоконазол и другие противогрибковые средства – производные имидазола, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, циметидин, ритонавир, саквинавир, индинавир и нелфинавир) или индукторами (в том числе рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин) указанных изоферментов. Тестостерон, 17-альфа-этинилэстрадиол, ретиноевая кислота и ингибиторы CYP2C8 могут подавлять образование основного метаболита паклитаксела, 6-альфа-гидроксипаклитаксела, *in vitro*. Таким образом, совместное применение препарата с веществами, являющимися субстратами, индукторами или ингибиторами CYP2C8 и/или CYP3A4, может повлиять на фармакокинетические показатели паклитаксела.

Особые указания

Абраксан следует вводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами, и при наличии условий, необходимых для купирования возможных осложнений.

Во время лечения паклитакселом необходим регулярный контроль картины периферической крови, артериального давления, частоты сердечных сокращений и частоты дыхания. В случае развития нарушений AV проводимости при последующем введении препарата следует проводить непрерывный ЭКГ-мониторинг.

Повторные курсы Абраксаном следует проводить только при восстановлении числа нейтрофилов до 1500/мкл и выше, тромбоцитов – 100000/мкл и выше. При развитии выраженной сенсорной нейропатии (3-4 степень) следует приостановить лечение до снижения ее выраженности до 1-2 степени, а при проведении повторных курсов необходимо уменьшать дозу препарата.

В связи с более высоким риском развития токсических реакций, особенно миелосупрессии, у пациентов с нарушением функции печени необходимо постоянно контролировать картину крови. Надлежащим образом спланированных исследований Абраксана у пациентов с нарушениями функции печени не проводилось, однако время удержания паклитаксела в крови у них может увеличиваться, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным данной популяции. Не следует назначать Абраксан при наличии тяжелых нарушений функции печени. Дозировки Абраксана для пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени в настоящее время не определены.

Не следует назначать Абраксан детям до 18 лет вследствие отсутствия в настоящее время достаточного количества данных по безопасности и эффективности препарата.

В исследованиях *in vivo* установлено, что паклитаксел оказывает кластогенное действие, обладает тератогенным, эмбрио- и фетотоксическим действием, а также снижает репродуктивную функцию как у самцов (атрофия/дегенерация яичек), так и у самок (снижение количества случаев беременности и увеличение количества случаев гибели эмбрионов). Подобно другим цитостатическим препаратам, Абраксан может оказывать генотоксическое действие, поэтому мужчинам (во избежание наступления беременности партнерш) и женщинам детородного возраста во время лечения Абраксаном и в течение не менее 6 месяцев после его завершения следует использовать надежные методы контрацепции.

При появлении первых признаков экстравазации следует прекратить инфузию Абраксана, и, сменив место инъекции, возобновить ее, до введения полной дозы. Для предотвращения образования инфильтратов в месте экстравазации для последующего введения Абраксана следует выбирать другую вену.

Фармакологические характеристики Абраксана и других паклитаксел-содержащих препаратов могут различаться. НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ВМЕСТО И НЕ ЗАМЕНЯТЬ ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ ПАКЛИТАКСЕЛА.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ГОТОВОЙ СУСПЕНЗИИ СОСТАВЛЯЕТ 5 МГ/МЛ, ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ НЕ РАЗБАВЛЯТЬ!

При работе с препаратом следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами и их уничтожения. Подготовкой препарата для введения должен заниматься специально обученный персонал в специально предназначенном для этого помещении с соблюдением асептических условий. Необходимо пользоваться защитными перчатками, избегать контакта препарата с кожей и слизистыми оболочками. При попадании препарата на кожу, пораженный участок следует немедленно промыть водой с мылом, при этом могут возникнуть ощущения покалывания/жжения и покраснение кожи. При попадании Абраксана на слизистые оболочки следует тщательно промыть пораженный участок водой. Вдыхание паров раствора препарата может вызвать одышку, боль в груди, ощущение жжения в глазах, боль в горле и тошноту.

Управление транспортными средствами и механизмами

При возникновении в ходе лечения препаратом побочных эффектов, которые могут повлиять на способность к управлению автомобилем и механизмами, следует воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий, 100 мг, во флаконах прозрачного стекла, укупоренных резиновыми пробками с алюминиевыми фиксаторами и покрытые съемными пластиковыми колпачками. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению упакован в картонную пачку.

Условия хранения
В защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель
«Абраксис БиоСайенс ЛЛС», США (Abraxis BioScience LLC)
11755 Wilshire Boulevard, Suite 2000
Los Angeles, California
90025, USA
тел.: +1 (310) 883-1300
факс: +1 (310) 998-8553

«Эй Пи Пи Фармасьютикалз ЛЛС», США (APP Pharmaceuticals LLC)
2020 Ruby Street
Melrose Park, Illinois
60160, USA

Вопросы и рекламации направлять по адресу
ООО «Пи Эс Ай»
191119, г. Санкт-Петербург,
ул. Достоевского, 19/21
тел. (812) 320-3824

Генеральный директор
ООО «Пи Эс Ай» Серый С.В.

Общество с ограниченной ответственностью "Пи Эс Ай" * Санкт-Петербург * ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4
ФГУ НЦЭСМП

44284