МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Абраксан (Abraxane®)

наименование лекарственного препарата

Лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий, 100 мг

лекарственная форма, дозировка

Абраксис БиоСайенс ЛЛС, США
Abraxis BioScience LLC, USA
Эй Пи Пи Фармасьютикалз ЛЛС, США
APP Pharmaceuticals LLC, USA

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «___» 180512 201_г

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА **Фармакодинамика** Абраксан представляет собой альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел. Паклитаксел – это противоопухолевое средство растительного происхождения, получаемое из коры тиса среднего (Taxus media). Средний диаметр наночастиц составляет 130 нм, при этом паклитаксел в препарате Абраксан находится в аморфном состоянии. Механизм действия паклитаксела основан	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика** Абраксан представляет собой противоопухолевое средство, в основе которого лежит нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином. Паклитаксел в препарате Абраксан находится в аморфном состоянии при среднем диаметре наночастиц 130 нм. Механизм действия паклитаксела основан на его способности влиять на процесс деления клетки: стимулировать сборку

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.	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,	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 облегчает его проникновение в опухолевую ткань (при введении препарата увеличивается скорость распределения и повышается концентрация паклитаксела в опухолевых тканях). Таким образом, Абраксан содержит наночастицы паклитаксела, находящегося в аморфном состоянии и связанного с сывороточным

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.	альбумином человека. Известно, что альбумин стимулирует процессы трансэндотелиального переноса компонентов плазмы. Поэтому в присутствии альбумина транспорт паклитаксела через эндотелиоциты ускоряется.
Накопление паклитаксела в опухоли происходит, по-видимому, благодаря присутствию секретируемого большинством опухолевых клеток альбумин-связывающего белка SPARC (нативного кислого белка, богатого цистеином).	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/м2 при введении один раз в 3 недели) при низкой частоте развития нейтропении 4-й степени тяжести.	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.	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.	**Фармакокинетика.**
При внутривенном введении Абраксана (30 минутная или 3 часовая инфузия) в дозе от 80 до 375 мг/м2 происходит двухфазное снижение концентрации паклитаксела в	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/м2) максимальная концентрация (Cmax) достигается к концу инфузии и составляет в среднем 18741 нг/мл.	плазме: сначала короткое (фаза распределения), затем длительное (фаза выведения). Период полувыведения в фазу элиминации около 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/м2 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/м2; средний показатель объема распределения – 632 л/м2 – свидетельствует об интенсивном внесосудистом распределении препарата и/или его высокой абсорбции тканями.	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,	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.	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.	В экспериментах in vitro степень связывания паклитаксела в концентрации от 0,1 до 50 мкг/мл с сывороточными белками человека составляет от 89% до 98%, и не зависит от присутствия циметидина, ранитидина, дексаметазона или дифенгидрамина.
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).	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.	Изменения метаболизма и экскреции препарата Абраксан при нарушениях функции печени и почек специально не исследовалось.
После 30-минутной инфузии в дозе 260 мг/м2 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	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.	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.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Внутривенно капельно в течение 30 минут в дозе 260 мг/м2 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 уменьшаить дозу до 220 мг/м2. При повторном развитии тяжелых форм нейтропении или сенсорной нейропатии необходимо снижение дозы до 180 мг/м2.	**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. ***Применение у пациентов с нарушениями***

	функций печени Специальных исследований по определению эффективной и безопасной дозы Абраксана у больных с нарушенной функцией печени не проводилось. Таким образом, разработка рекомендаций относительно коррекции дозы у пациентов с легкими или умеренными нарушениями не представляется возможной, а при наличии тяжелых нарушений функции печени Абраксан назначать не следует (см. «Особые указания» и «Фармакокинетика»). ***Применение у пациентов с нарушениями функций почек*** Специальных исследований у пациентов с нарушениями функций почек не проводилось, а имеющиеся ограниченные данные не позволяют разработать рекомендации относительно коррекции дозы у пациентов с нарушениями функции почек (см. «Фармакокинетика»). ***Дети и подростки*** Безопасность и эффективность Амбраксана у больных младше 18 лет с метастатическим раком молочной железы не изучалась. ***Пожилые пациенты (старше 65 лет)*** В ходе клинических исследований не отмечено более выраженной токсичности у пожилых пациентов, принимающих препарат Абраксан.
Подготовка препарата к введению С соблюдением требований асептики	***Подготовка препарата к введению*** С соблюдением требований асептики приготовьте суспензию для инфузии

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	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

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.	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 (мг/мл).** 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. Учитывая возможность экстравазации, необходимо тщательно контролировать процесс введения препарата, своевременно выявляя возможные симптомы инфильтрации в месте внутривенной инъекции. Ограничение времени введения Абраксана, до 30 мин, в соответствии с рекомендациями, уменьшает вероятность развития нежелательных реакций в месте инфузии. При появлении первых признаков

	экстравазации следует прекратить введение препарата, и, сменив место инъекции, возобновить ее на другой руке, до введения полной дозы.
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 во флаконах*** Использовать сразу после разведения. При необходимости готовую суспензию можно хранить в укупоренном флаконе и картонной пачке (для защиты от яркого света!) при температуре 2-8°С не более 8 часов. Утилизировать неиспользованный препарат согласно локальным требованиям.
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.	***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	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Ниже представлены наиболее частые и значимые побочные эффекты, зарегистрированные у 229 пациентов с метастатическим раком молочной железы, которые получали Абраксан в дозе 260 мг/м^2 1 раз в 3 недели в ходе клинического исследования 3 фазы. **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** Наиболее выраженным проявлением гематологической токсичности была дозозависимая, но обратимая, нейтропения

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 – (отмечалась у 79% пациентов). Лейкопения обнаруживалась у 71% больных. Нейтропения 4 степени тяжести (< 0,5 х 10^9/л) была зарегистрирована у 9% всех пациентов, получавших Абраксан. Фебрильная нейтропения отмечалась у 4 больных. Анемия (Hb < 100 г/л), признанная тяжелой в 3 случаях (Hb < 80 г/л), наблюдалась у 46 % пациентов, получавших Абраксан. Лимфопения была выявлена у 45 % больных.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота и тяжесть проявления нейротоксичности у пациентов, получавших Абраксан, в целом, имела дозозависимый характер. Периферическая нейропатия (в основном, сенсорного типа, 1 или 2 степени тяжести) отмечалась у 68% больных. При этом, у 10% пациентов были зарегистрированы нарушения 3 степени тяжести, а случаев развития нейропатии 4 степени тяжести не наблюдалось.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Тошнота была зарегистрирована у 29%, а диарея – у 25% пациентов.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

У 90% пациентов, получавших Абраксан, отмечалось облысение.

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани

На фоне лечения Абраксаном артралгия отмечалась у 32% больных, у 6% из

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, фаринго- ларингеальные 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,	которых она носила тяжелый характер. Миалгия, тяжелая в 7% случаев, была зарегистрирована у 24% пациентов. Симптомы обычно были преходящими, появлялись, как правило, спустя 3 дня после введения Абраксана и исчезали в течение недели. **Общие расстройства и нарушения в месте введения** Астения/слабость отмечались у 40% пациентов. Ниже описаны нежелательные реакции, зарегистрированные на фоне лечения Абраксаном, который использовали в качестве монотерапии, в различных дозах и по всем возможным показаниям. Для оценки частоты возникновения побочных эффектов препарата в настоящей инструкции используются следующие термины: очень часто (≥1/10), часто (<1/10 – ≥1/100), нечасто (<1/100 – ≥1/1000), редко (<1/1000 – ≥1/10000), очень редко (< 1/10,000), частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным). **Инфекционные и паразитарные заболевания** *Часто*: инфекции мочевыводящих путей, фолликулит, инфекции верхних дыхательных путей, кандидоз, синусит. *Нечасто*: кандидоз полости рта, назофарингит, флегмона, простой герпес, вирусные инфекции, пневмония; инфекции, ассоциированные с использованием

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	катетера; грибковые инфекции, опоясывающий лишай, инфекционные осложнения в месте инъекции. **Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)** *Нечасто:* метастатические боли, некроз опухоли. **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** *Очень часто*: нейтропения, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения; *Часто:* фебрильная нейтропения; *Редко:* панцитопения. **Нарушения со стороны иммунной системы** *Нечасто:* реакции гиперчувствительности *Редко:* тяжелые реакции гиперчувствительности. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания:** *Очень часто:* анорексия; *Часто:* обезвоживание, снижение аппетита, гипокалиемия; *Нечасто:* гипофосфатемия, задержка жидкости, гипоальбуминемия, полидипсия, гипергликемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипогликемия, гипонатриемия. **Нарушения психики** *Часто:* бессонница, депрессия, тревожность;

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 аланин-аминотрансферазы (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»	*Нечасто:* беспокойство. **Нарушения со стороны нервной системы** *Очень часто:* периферическая нейропатия, нейропатия, гипестезия, парестезия; *Часто:* периферическая сенсорная нейропатия, сенсорная нейропатия, моторная нейропатия, головная боль, дисгевзия, головокружение, периферическая моторная нейропатия, атаксия, сенсорные нарушения, повышенная сонливость. *Нечасто:* полинейропатия, снижение рефлексов/арефлексия, дискинезия, невралгия, потеря чувствительности, обморок, постуральное головокружение, нейрогенная боль, тремор. **Нарушения со стороны органа зрения** *Часто:* повышенное слезоотделение, неясное зрение, синдром «сухого глаза», мадароз, сухой кератоконъюнктивит. *Нечасто:* раздражение глаз, боль в глазах, нарушение зрения, снижение остроты зрения, конъюнктивит, нарушения визуального восприятия, зуд в глазах, кератит. **Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения** *Часто:* вертиго; *Нечасто:* боль в ухе, шум в ушах. **Нарушения со стороны сердца** *Часто:* тахикардия, аритмия, наджелудочковая тахикардия; *Редко:* брадикардия, остановка сердца, дисфункция желудочков, застойная

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.	сердечная недостаточность. **Нарушения со стороны сосудов** *Часто:* повышение артериального давления (АД), «приливы», лимфатические отеки; *Нечасто:* снижение АД; «холодные» конечности, ортостатическая гипотензия; *Очень редко*: тромбозы. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** *Часто:* одышка, носовое кровотечение, фаринго-ларингеальные боли, кашель, ринит, ринорея; *Нечасто:* кашель с мокротой, одышка при физической нагрузке, отек слизистой придаточных пазух носа, ослабленное дыхание, плевральный выпот, аллергический ринит, охриплость, сухость/заложенность носа, свистящее дыхание, тромбоэмболия/эмболия легочной артерии; интерстициальный пневмонит[3]. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** *Очень часто:* тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит; *Часто:* боль в животе, вздутие живота, боль в эпигастральной области, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс; гипоэстезия слизистой оболочки полости рта; *Нечасто:* дисфагия, метеоризм, глоссалгия, сухость во рту, боль в деснах, жидкий стул, эзофагит, боль внизу живота, язвенные поражения слизистой оболочки полости рта, боль во рту, ректальное кровотечение.

	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей *Нечасто:* гепатомегалия. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** *Очень часто:* облысение, кожная сыпь; *Часто:* зуд, эритема, сухость кожи, поражения ногтевых пластин (изменения пигментации или обесцвечивание ногтевого ложа), онихолизис (отслоение ногтей), гиперпигментация кожи; *Нечасто:* болезненность ногтевого ложа, высыпания, болевые ощущения в кожных покровах, реакции фоточувствительности, нарушения пигментации кожи, зудящая сыпь, заболевания кожи, повышенная потливость, онихомадез (полная потеря ногтя), эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, дерматит, ночная потливость, макуло-папулезная сыпь, витилиго, гипотрихоз, чувство дискомфорта в ногтях, генерализованный зуд, макуло-папуллярная сыпь, повреждения кожных покровов, отек лица; *Очень редко:* Синдром Стивена-Джонсона[2], токсикоэпидермальный некролиз[2]. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата** *Очень часто:* артралгия, миалгия. *Часто:* боль в конечностях, боль в костях, боль в спине, судороги в мышцах, боль в дистальных отделах конечностей. *Нечасто:* боль в грудной клетке, мышечная слабость, боль в шее, боль в паху,

	мышечные спазмы, костно-мышечные боли, боль в боку, чувство дискомфорта в конечностях. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** *Нечасто:* дизурия, поллакиурия, гематурия, ноктурия, полиурия, недержание мочи. **Нарушения со стороны половых органов и молочной железы** *Нечасто:* боль в молочной железе. **Общие расстройства и нарушения в месте введения** *Очень часто:* слабость, астения, повышение температуры; *Часто:* периферические отеки, воспаление слизистой оболочки, боль, озноб, отек, слабость, снижение работоспособности, боль в груди, гриппоподобный синдром, недомогание, сонливость, гипертермия; *Нечасто:* чувство дискомфорта в груди, нарушения походки, припухлость, реакции в месте инъекции; *Редко*: экстравазация. **Изменения лабораторных показателей** *Часто:* снижение массы тела, повышение активности аланинаминотрансферазы (АСТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), снижение количества эритроцитов, снижение гематокрита, повышение температуры тела; *Нечасто:* повышение АД, увеличение массы тела, гипербилирубинемия; повышение уровня креатинина в сыворотке

	крови, гиперфосфатемия, гипергликемия, гипонатриемия, увеличение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). **Травмы, интоксикация и процедурные осложнения** *Нечасто:* ушибы; *Редко*: радиационный возвратный феномен, радиационный пневмонит. [1] –частота реакций гиперчувствительности определена на основании одного определенно связанного с препаратом Абраксан случая в популяции 789 пациентов. [2] – как отмечалось в постмаркетинговом отчете по Абраксану. [3] – частота пневмонита рассчитана на основании обобщенных данных о серьезных нежелательных явлениях компании-спонсора клинических исследований Абраксана, который назначали как виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, по уже утвержденным и еще не утвержденным показаниям. **Постмаркетинговый опыт применения** В ходе постмаркетингового изучения Амбраксана были описаны случаи пареза черепно-мозговых нервов, пареза голосовых связок и редкие случаи тяжелых реакций гиперчувствительности чувствительности. У некоторых больных, получавших предварительно капецитабин, были

	отмечены случаи пальмарно-плантарной эритродистезии. В связи с тем, что сообщения о подобных осложнениях поступали спонтанно при клиническом применении препарата, их истинную частоту и причинно-следственную взаимосвязь определить невозможно.
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	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Абраксан следует вводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами, и при наличии условий, необходимых для купирования возможных осложнений. Абраксан показан для монотерапевтического применения и не предназначен для комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. **Беременность** Имеются лишь ограниченные данные об использовании паклитаксела у беременных. Предполагается, что при назначении во время беременности паклитаксел вызывает тяжелые врожденные дефекты. В исследованиях на животных показана репродуктивная токсичность препарата. Абраксан не следует назначать беременным и женщинам детородного возраста, которые не используют надежные способы контрацепции, за исключением тех случаев, когда польза от применения существенно превышает риск. **Период грудного вскармливания** Не известно, проникает ли паклитаксел в

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. 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.	молоко. Учитывая возможные серьезные побочные реакции у детей, находящихся нагрудном вскармливании, Абраксан противопоказан кормящим женщинам. Женщины, которым показано лечение Абраксаном, должны прекратить кормление грудью. **Фертильность** 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). Абраксан вызывает бесплодие у самцов крыс. Поэтому, мужчинам следует рекомендовать рассмотреть возможность консервации образцов собственной спермы перед началом лечения, учитывая опасность развития необратимого бесплодия на фоне лечения Абраксаном. Сексуально активным мужчинам и женщинам следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения Абраксаном, а после его завершения - мужчинам в течение не менее 6 месяцев, а женщинам - в течение одного месяца. **Контрацепция у мужчин и женщин** Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение

	1 месяца после прекращения лечения Абраксаном. Мужчинам, получающим Абраксан, не следует участвовать в зачатии ребенка в течение всего курса терапии, а также в течение 6 месяцев после ее окончания. **Гиперчувствительность** При появлении у пациента симптомов гиперчувствительности, лечение препаратом должно быть немедленно прекращено без последующего возобновления. Больному следует назначить симптоматическую терапию. **Гематологическая токсичность** Подавление функции костного мозга (главным образом, нейтропения) во время лечения Абраксаном наблюдается часто. Нейтропения носит дозозависимый характер и является основным фактором, ограничивающим дозу препарата. Во время лечения Абраксаном необходим регулярный контроль картины периферической крови. Повторные курсы лечения Абраксаном следует проводить только при восстановлении числа нейтрофилов до 1500/мкл и выше, а тромбоцитов – до 100000/мкл и выше. **Нейропатия** При лечении Абраксаном часто развивается легкая и умеренно выраженная сенсорная нейропатия и менее часто – ее тяжелые

	формы. В случае 1 или 2 степени тяжести нейропатии, как правило, не требуется снижения дозы препарата. При развитии выраженной сенсорной нейропатии (3-4 степень) следует приостановить лечение до облегчения симптомов до 1-2 степени, а при проведении повторных курсов терапии - снизить дозу препарата. **Гепатотоксичность** Так как у больных с нарушениями функции печени вероятность проявления токсичности паклитаксела увеличивается, препарат Абраксан им следует назначать с осторожностью. В связи с более высоким риском развития токсических реакций, особенно миелосупрессии, у пациентов с нарушением функции печени необходимо постоянно контролировать картину крови. При наличии тяжелых нарушений функции печени (билирубин >5 х верхняя граница нормы (ВГН) или АСТ/АЛТ> 10 х ВГН), учитывая отсутствие соответствующих данных, Абраксан назначать не следует. Оптимальные дозировки Абраксана для больных с легкими или умеренными нарушениями функции печени в настоящее время не определены. При значениях билирубина >2 х ВГН дозу паклитаксела необходимо уменьшить, так как клиренс препарата снижается у пациентов с высоким уровнем билирубина. **Кардиотоксичность** У пациентов, получающих Абраксан, были зарегистрированы единичные случаи

	застойной сердечной недостаточности и левожелудочковой дисфункции. При этом у большинства больных в анамнезе отмечались заболевания сердца или применение кардиотоксических средств, таких как антрациклины. Таким образом, пациенты, получающие Абраксан, должны находится под постоянным наблюдением врача для контроля за состоянием сердца. **Метастазы в центральную нервную систему (ЦНС)** Эффективность и безопасность Абраксана у пациентов с метастазами в ЦНС не определена. Обычно, метастазы в ЦНС плохо контролируются системной химиотерапией. **Желудочно-кишечная симптоматика** При появлении на фоне лечения Абраксаном тошноты, рвоты и диареи, больным можно назначать стандартные противорвотные и антидиарейные средства. **Пневмонит** Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением с целью своевременного выявления симптомов и признаков пневмонита. В ходе исследования по применению Абраксана для лечения метастатического рака поджелудочной железы, более высокая частота пневмонита отмечалась у больных, получавших препарат в комбинации с гемцитабином . **Вспомогательные вещества**

	Пациентам, ограничивающим прием натрия нужно иметь ввиду, что после восстановления Абраксан содержит примерно 425 мг натрия на одну дозу.
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,	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, очками и специальной одеждой. Следует 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

ощущение жжения в глазах, боль в горле и тошноту.	паров раствора препарата может вызвать одышку, боль в груди, ощущение жжения в глазах, боль в горле и тошноту. Беременные сотрудницы не должны работать с препаратом Абраксан.
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.	**Управление транспортными средствами и механизмами** При возникновении в ходе лечения препаратом побочных эффектов, таких как усталость и головокружение, 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.

Руководитель организации-заявителя

«СЕЛДЖЕН ИНТЕРНЭШНЛ ХОЛДИНГЗ КОРПОРЭЙШН» (США)

Феркович В.В.
ФИО