МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-009047/10- 111114
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 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 № 4

Дата внесения Изменения «___» 111114 201_г

Старая редакция	Новая редакция
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 микротрубочек митотического веретена из димерных молекул тубулина и стабилизировать микротрубочки, подавляя их деполимеризацию. Это приводит к	**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 микротрубочек митотического веретена из димерных молекул тубулина и стабилизировать микротрубочки, препятствуя их деполимеризации. Это

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.	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).	В состав Абраксана не входят такие растворители, как Кремофор или этанол, которые характеризуются не только выраженными токсическими эффектами, в том числе тяжелыми реакциями гиперчувствительности, но и ограничивают биораспределение паклитаксела за счет образования циркулирующих в кровотоке кремофорных мицелл, в которые заключены молекулы активного вещества.
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 альбумином человека.	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 альбумином человека. После внутривенного введения наночастицы быстро диссоциируют с образованием растворимых, связанных с альбумином комплексов паклитаксела, приблизительный размер которых
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). 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.	составляет 10 нм. Известно, что альбумин стимулирует процессы эндотелиального кавеолярного трансцитоза компонентов плазмы. Поэтому, в присутствии в Абраксане альбумина, транспорт паклитаксела через эндотелиоциты ускоряется. Повышение трансэндотелиального кавеолярного транспорта, по-видимому, объясняется активацией gp-60 рецепторов альбумина, и, благодаря присутствию секретируемого большинством опухолевых клеток альбумин-связывающего белка SPARC (нативного кислого белка, богатого цистеином), происходит накопление паклитаксела в опухоли.
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 около 27 часов. Величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) дозозависима, а продолжительность инфузии не влияет на фармакокинетические показатели паклитаксела. При введении	**Фармакокинетика** Фармакокинетика паклитаксела была изучена в клинических исследованиях при 30-минутной и 180-минутной инфузиях Абраксана в дозах от 80 до 375 мг/м^2. Значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) для паклитаксела возрастали линейно, от 2653 нг•ч/мл до 16736 нг•ч/мл, в диапазоне доз от 80 до 300 мг/ м^2. Вариабельность значений системной экспозиции паклитаксела (AUCinf) в группе пациентов составила 19%.

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	При применении Абраксана в рекомендуемой терапевтической дозе 260 мг/м^2 отмечено мультифазное снижение концентрации паклитаксела в плазме крови. Среднее значение максимальной концентрации (Cmax) паклитаксела, достигавшееся в конце инфузии, составило 18,7 мкг/мл. Средний общий клиренс препарата соответствовал 15 л/ч/м^2. Период полувыведения составлял около 27 часов. Средний объем распределения составлял 632 л/м^2, что указывает на интенсивное внесосудистое распределение препарата и/или связывание паклитаксела с 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. Связывание паклитаксела с белками после введения Абраксана оценивалось методом ультрафильтрации. Доля свободного паклитаксела была достоверно выше при применении Абраксана (6,2 %), чем при применении паклитаксела на основе растворителя (2,3 %). Это обеспечивало значительно более высокие значения экспозиции несвязанной фракции паклитаксела при применении Абраксана по сравнению с применением паклитаксела на основе растворителя, даже при

альбумином. 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). 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	сопоставимых значениях общей экспозиции. Этот феномен, возможно, обусловлен отсутствием связывания паклитаксела с мицеллами Cremophor EL, что наблюдается при применении паклитаксела на основе растворителя. В исследованиях *in vitro* степень связывания паклитаксела в концентрации 0,6 мкмоль/л с сывороточными белками человека не зависела от присутствия ранитидина, дексаметазона или дифенгидрамина. Биотрансформация паклитаксела с образованием основного метаболита 6-альфа-гидроксипаклитаксела происходит с участием изофермента CYP2C8 системы цитохрома P450, а в образовании 2 мелких метаболитов 3'-пара-гидроксипаклитаксела и 6-альфа, 3'-пара-дигидроксипаклитаксела участвуют изоферменты CYP2C8 и CYP3A4. Оценка параметров фармакокинетики Абраксана при его внутривенном, капельном введении в течение 30 минут проводилась у пациентов с нарушением функции печени трех степеней выраженности, определявшейся по значениям концентрации билирубина и активности печеночных ферментов в сыворотке крови. Была обнаружена обратно пропорциональная зависимость между клиренсом паклитаксела и общей концентрацией билирубина. Специальных исследований влияния

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.	нарушения функции почек на распределение паклитаксела не проводилось. После 30-минутной инфузии Абраксана в дозе 260 мг/м^2 выведение почками препарата в неизмененном виде составляло в среднем 4% от дозы, и менее 1% от общей дозы выводилось в виде метаболитов. Преимущественное выведение с желчью (в среднем 20%, а в некоторых случаях – до 45% от введенной дозы) указывает на печеночный метаболизм и экскрецию с желчью как основные пути элиминации препарата. Данных о поступлении 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 о пациентах старше 75 лет ограничен, поскольку фармакокинетические показатели оценивались только у 3 пациентов данной возрастной группы.
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.	**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** При угнетении костномозгового кроветворения (в том числе после химио- или лучевой терапии), легких и средней степени тяжести нарушениях функции печени, заболеваниях сердца и легких, предшествующей терапии антрациклинами, нейропатии, острых инфекционных заболеваниях.

	ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ **Беременность** Имеются лишь ограниченные данные о применении паклитаксела у беременных. Предполагается, что при назначении во время беременности паклитаксел вызывает тяжелые врожденные дефекты. В исследованиях на животных показана репродуктивная токсичность препарата. Применение препарата Абраксан при беременности противопоказано. Женщины детородного возраста должны использовать надежные способы контрацепции. **Период грудного вскармливания** Неизвестно, проникает ли паклитаксел в грудное молоко. Учитывая возможные серьезные побочные реакции у детей, находящихся на грудном вскармливании, Абраксан противопоказан кормящим женщинам. Женщины, которым показано лечение Абраксаном, должны прекратить кормление грудью. **Фертильность** В исследованиях *in vivo* установлено, что паклитаксел обладает генотоксическим, 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.
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.	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Абраксан следует вводить только под наблюдением квалифицированного онколога в отделениях, предназначенных для лечения цитотоксическими препаратами. Он не должен заменяться или применяться вместе с другими лекарственными формами паклитаксела. Абраксан вводят внутривенно капельно в течение 30 минут в дозе 260 мг/м^2 1 раз в 3 недели. При развитии тяжелой нейтропении (число нейтрофилов менее 500/мкл в течение 1 недели или более) или тяжелой сенсорной нейропатии необходимо снизить дозу Абраксана до 220 мг/м^2 при проведении всех последующих курсов терапии. При повторном развитии тяжелой формы нейтропении или тяжелой сенсорной нейропатии необходимо снизить дозу до 180 мг/м^2. Абраксан не следует применять, пока количество нейтрофилов не восстановится до уровня выше 1500/мкл, а количество тромбоцитов - до уровня выше 100000/мкл. У пациентов с сенсорной нейропатией 3 степени следует приостановить лечение до

	снижения выраженности нейропатии до 1 или 2 степени с последующим снижением дозы Абраксана для всех последующих курсов терапии.
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»).	***Пациенты с нарушениями функций печени*** Имеющиеся ограниченные данные не позволяют разработать рекомендации относительно изменения дозы у пациентов с нарушениями функций печени легкой или средней степени тяжести, которые бы обеспечивали приемлемый уровень токсического воздействия препарата при сохранении его эффективности. При наличии тяжелых нарушений функции печени Абраксан применять 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»).	***Пациенты 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.	***Дети и подростки*** Безопасность и эффективность Абраксана у детей и подростков в возрасте до 18 лет с метастатическим раком молочной железы не изучалась. Данные по применению Абраксана при раке молочной железы у больных детского возраста отсутствуют.
Пожилые пациенты (старше 65 лет)	***Пожилые пациенты (старше 65 лет)***

В ходе клинических исследований не отмечено более выраженной токсичности у пожилых пациентов, принимающих препарат Абраксан.	В ходе рандомизированного исследования из 229 больных раком молочной железы, получавших монотерапию Абраксаном, 13% больных были, как минимум, в возрасте 65 лет, а менее 2% в возрасте 75 лет и старше. Не отмечено более выраженной токсичности у пациентов в возрасте 65 лет, получавших лечение Абраксаном. Каких-либо особых рекомендаций по снижению дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не разработано.
Подготовка препарата к введению	**ПОДГОТОВКА ПРЕПАРАТА К ВНУТРИВЕННОМУ ВВЕДЕНИЮ** Восстановленная суспензия Абраксана вводится внутривенно, с помощью инфузионной системы со встроенным фильтром, имеющим диаметр пор 15 мкм.
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.	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 во флакон 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Иглу шприца следует направить таким образом, чтобы раствор стекал по внутренней стенке флакона. 3. Для предотвращения пенообразования ИЗБЕГАТЬ ПОПАДАНИЯ раствора 0,9% раствора натрия хлорида 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.	4. После того как весь раствор натрия хлорида 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.	5. Аккуратно вращая и (или) переворачивая флакон в течение не менее 2 минут, добейтесь полного и равномерного распределения лиофилизата в объеме введенного раствора натрия хлорида с образованием однородной суспензии. 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.	6. При образовании пены или агломератов оставьте флакон как минимум на 15 мин до полного оседания пены. В случае необходимости повторите вышеописанную процедуру 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.	7. Готовый к применению препарат представляет собой однородную полупрозрачную суспензию белого или белого с желтоватым оттенком цвета без видимых механических включений. Допускается некоторое осаждение восстановленной суспензии. При наличии осадка перед введением препарата следует снова, **аккуратно** переворачивая флакон, добиться однородности суспензии. Перед введением необходимо осмотреть суспензию на предмет наличия в ней любых видимых механических частиц. Если такие частицы обнаружены, не допускается введение восстановленной суспензии.
8. Концентрация полученной суспензии	8. 1 мл полученной суспензии содержит 5

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)**.	мг альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела, и перед введением **дополнительного разбавления не требуется**. Общий объем суспензии для инфузии рассчитывают следующим образом: **объем инфузии (мл) = общая 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.	9. Готовую суспензию Абраксана в необходимом объеме, соответствующем рассчитанной дозе препарата, перенесите в пустой стерильный инфузионный пакет из поливинилхлорида (ПВХ) или не содержащий ПВХ. Применение для восстановления и введения Абраксана устройств медицинского назначения (в частности, шприцев и пакетов для инфузий), в производстве которых в качестве смазывающего вещества используется силиконовое масло, может приводить к образованию белковых «нитей». В связи с этим, для устранения возможности попадания таких белковых «нитей» в кровоток, инфузию Абраксана следует проводить с применением встроенного фильтра с размером пор 15 мкм. Такой фильтр удаляет указанные частицы, не изменяя физических и химических характеристик восстановленной суспензии препарата. Применение фильтра с размером пор менее 15 мкм может приводить к его засорению и блокировке.
10. Перед введением препарат следует проверить на наличие механических включений и возможного изменения цвета.	
Учитывая возможность экстравазации, необходимо тщательно контролировать	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.	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.
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 во флаконах*** Применять сразу после разведения, при необходимости готовую суспензию можно хранить в холодильнике при температуре 2-8°С не более 8 часов. Хранить в защищенном от яркого света месте. 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 следует применять сразу после разведения. В случае необходимости, готовую суспензию в инфузионном пакете можно хранить при комнатной температуре (не выше 25°С) в условиях обычной освещенности и применять не позднее чем через 8 часов после разведения.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Ниже представлены наиболее частые и	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Наиболее частыми и клинически

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.	значимыми побочными эффектами, развивающимися на фоне применения Абраксана, являлись нейтропения, периферическая нейропатия, артралгия/миалгия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Ниже описаны нежелательные реакции, зарегистрированные на фоне лечения Абраксаном в качестве монотерапии в различных дозах и по всем возможным показаниям.
Наиболее выраженным проявлением гематологической токсичности была дозозависимая, но обратимая, нейтропения (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.	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 (<1/10000).
Нарушения со стороны нервной системы	***Инфекционные и паразитарные заболевания***
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.	*Часто:* инфекции, инфекции мочевыводящих путей, фолликулит, инфекции верхних дыхательных путей, кандидоз, синусит; *Нечасто:* кандидоз полости рта, назофарингит, флегмона, простой герпес, вирусные инфекции, пневмония, инфекции, ассоциированные с применением катетера, грибковые инфекции, опоясывающий лишай, инфекционные осложнения в месте инъекции, сепсис[2], нейтропенический сепсис[2].
Нарушения со стороны желудочно-	***Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая***

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 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 (<	***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, гипоальбумиемия, полидипсия, гипергликемия, гипокальциемия, гипогликемия, гипонатриемия. ***Нарушения психики*** *Часто:* бессонница, депрессия, тревожность; *Нечасто:* беспокойство. ***Нарушения со стороны нервной системы*** *Очень часто*: периферическая нейропатия, нейропатия, гипестезия, парестезия; *Часто:* периферическая сенсорная нейропатия, головная боль, дисгевзия,

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 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:**	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», сухой кератоконъюнктивит, мадароз; *Нечасто:* раздражение глаз, боль в глазах, нарушение зрения, снижение остроты зрения, конъюнктивит, нарушения визуального восприятия, зуд в глазах, кератит; *Редко:* кистоидный отек желтого пятна[2]. ***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*** *Часто*: вертиго; *Нечасто:* боль в ухе, шум в ушах. ***Нарушения со стороны сердца*** *Часто:* тахикардия, аритмия, суправентрикулярная тахикардия; *Редко:* брадикардия, остановка сердца, дисфункция левого желудочка, застойная сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада[2]. ***Нарушения со стороны сосудов*** *Часто:* «приливы» крови, повышение артериального давления (АД), лимфедема; *Нечасто:* снижение АД; похолодание конечностей, ортостатическая гипотензия;

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; *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	*Очень редко*: тромбозы. ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*** *Часто:* интерстициальный пневмонит[3], 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. ***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, глоссодиния, сухость слизистой оболочки полости рта, 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***

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 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:**	***подкожных тканей*** *Очень часто*: повреждения ногтей, алопеция, кожная сыпь, изменения ногтей; *Часто:* зуд, сухость кожи, эритема, 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-папуллезная сыпь, витилиго, гипотрихоз, чувство дискомфорта в ногтях, генерализованный зуд, макуло-папуллезная сыпь, повреждения кожных покровов, отек лица; *Очень редко*: Синдром Стивенса-Джонсона[2], токсический эпидермальный некролиз[2]. ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*** *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

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	конечностях. ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** *Нечасто:* дизурия, поллакиурия, гематурия, никтурия, 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 тела; *Часто:* периферические отеки, воспаление слизистых оболочек, боль, озноб, отек, слабость, снижение работоспособности, боль в груди, гриппоподобный синдром, недомогание, сонливость; *Нечасто:* чувство дискомфорта в груди, нарушения походки, припухлость, реакции в месте инъекции; *Редко:* экстравазация. ***Лабораторные и инструментальные данные*** *Часто:* снижение массы тела, повышение активности аланин-аминотрансферазы (АСТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ), снижение количества эритроцитов, снижение гематокрита; *Нечасто:* увеличение массы тела, гипербилирубинемия; повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, гиперфосфатемия, увеличение

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.

активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Травмы, интоксикация и осложнения манипуляций

Нечасто: ушибы;

Редко: анамнестический радиационный феномен, радиационный пневмонит.

[1] –частота реакций гиперчувствительности определена на основании одного определенно связанного с препаратом Абраксан случая в популяции 789 пациентов.

[2] – согласно пострегистрационному отчету по Абраксану.

[3] – частота пневмонита рассчитана на основании обобщенных данных 1310 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях Абраксана, который назначали в виде монотерапии при раке молочной железы и другим показаниям.

Описание отдельных побочных эффектов

Ниже представлены наиболее частые и клинически 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 опорного клинического исследования 3 фазы.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Наиболее выраженным проявлением гематологической токсичности была дозозависимая быстро обратимая нейтропения (отмечалась у 79% пациентов).

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	Лейкопения обнаруживалась у 71% больных. Нейтропения 4 степени тяжести (< 500/мкл) 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 отмечена у 45 % больных. ***Нарушения со стороны нервной системы*** Частота и тяжесть проявления нейротоксичности, в целом, у пациентов, получавших Абраксан, 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 степень тяжести, а случаев развития нейропатии 4 степень тяжести не наблюдалось. ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** Тошнота была зарегистрирована у 29% пациентов, диарея – у 25% пациентов. ***Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*** У >80% пациентов, получавших Абраксан, отмечалась алопеция. Большинство случаев алопеции наблюдалось менее чем через 1 месяц после начала применения Абраксана. Выраженная алопеция (≥50%) ожидается у большинства пациентов, у которых она наблюдается.

утвержденным и еще не утвержденным показаниям.	***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*** На фоне лечения Абраксаном артралгия отмечалась у 32% больных, у 6% больных 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.
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.	**Пострегистрационный опыт применения** В ходе пострегистрационного изучения Абраксана были описаны случаи пареза черепно-мозговых нервов, пареза голосовых связок и редкие случаи тяжёлых реакций гиперчувствительности. Были также зарегистрированы редкие случаи снижения остроты зрения вследствие кистоидного отека желтого пятна сетчатки на фоне терапии Абраксаном. Необходимо отменить Абраксан при постановке диагноза кистоидного отека желтого пятна сетчатки. У некоторых больных, получавших предварительно капецитабин, отмечены случаи ладонно-подошвенной 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.
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.	**ПЕРЕДОЗИРОВКА** Основными прогнозируемыми осложнениями при превышении дозы препарата могут быть 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	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** Специальных исследований взаимодействия паклитаксела с другими препаратами при их совместном применении не проводилось. В связи с тем, что метаболизм паклитаксела опосредован изоферментами CYP2C8 и CYP3A4 системы цитохрома P450, следует с осторожностью применять паклитаксел совместно с ингибиторами указанных изоферментов (включая кетоконазол и другие противогрибковые средства – производные имидазола, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, циметидин, ритонавир, саквинавир, индинавир и нелфинавир) или индукторами этих изоферментов (включая рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин).

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.	**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 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	Данный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными средствами, кроме перечисленных в разделе «Подготовка препарата к внутривенному введению».

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.	***Контрацепция у мужчин и женщин*** Женщины детородного возраста должны применять 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.	***Гиперчувствительность*** В редких случаях отмечались тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе, очень редко - анафилактические реакции с летальным исходом. При появлении у пациента симптомов гиперчувствительности, лечение препаратом должно быть немедленно

	прекращено без возможности 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.	***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 Абраксаном следует проводить только при восстановлении числа нейтрофилов выше 1500/мкл, а тромбоцитов – выше 100000/мкл.
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.	***Нейропатия*** При лечении Абраксаном часто развивается сенсорная нейропатия, хотя ее тяжелые формы диагностируются нечасто. В случае нейропатии 1 или 2 степени тяжести, как правило, не требуется снижения дозы препарата. При развитии выраженной сенсорной нейропатии (3 степени тяжести) следует приостановить лечение до облегчения симптомов до 1-2 степени, а при проведении повторных курсов терапии - снизить дозу препарата Абраксан.
Гепатотоксичность Так как у больных с нарушениями функции печени вероятность проявления	***Гепатотоксичность*** Так как у больных с нарушениями функций 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.	токсичности паклитаксела увеличивается, препарат Абраксан следует применять у них с осторожностью. В связи с более высоким риском развития токсических реакций, особенно миелосупрессии, у пациентов с нарушением функций печени необходимо постоянно контролировать картину крови для своевременного выявления симптомов выраженной миелосупрессии. При наличии тяжелых нарушений функций печени (билирубин >5 х верхняя граница нормы (ВГН) или АСТ/АЛТ> 10 х ВГН), учитывая отсутствие соответствующих данных, Абраксан применять не следует. Оптимальные дозы препарата Абраксан для больных с легкими или средней степени тяжести нарушениями функций печени в настоящее время не определены. При концентрации билирубина >2 х ВГН дозу паклитаксела необходимо уменьшить, так как клиренс препарата снижается у пациентов с высокой концентрацией билирубина (см. Фармакокинетика).
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	***Кардиотоксичность*** У пациентов, получавших 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.	Абраксан, должны находится под постоянным наблюдением врача для контроля за развитием побочных реакций со стороны 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.	***Метастазы в центральную нервную систему (ЦНС)*** Эффективность и безопасность применения 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.	***Желудочно-кишечная симптоматика*** При появлении на фоне лечения Абраксаном тошноты, рвоты и диареи у больных можно применять общепринятые 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 .	***Пневмонит*** Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением с целью своевременного выявления симптомов и признаков пневмонита.
Вспомогательные вещества Пациентам, ограничивающим прием натрия нужно иметь ввиду, что после восстановления Абраксан содержит примерно 425 мг натрия на одну дозу.	***Вспомогательные вещества*** После восстановления 1 мл препарата Абраксан содержит 183 ммоль или 4,2 мг натрия. Это нужно иметь ввиду пациентам, ограничивающим прием натрия.
Фармакологические характеристики Абраксана и других паклитаксел-	Абраксан представляет собой альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел, фармакологические свойства которого могут в значительной степени отличаться от свойств других препаратов паклитаксела. НЕ ПРИМЕНЯТЬ ВМЕСТЕ

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 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.	И НЕ ЗАМЕНЯТЬ ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ ПАКЛИТАКСЕЛА. КОНЦЕНТРАЦИЯ ГОТОВОЙ СУСПЕНЗИИ СОСТАВЛЯЕТ 5 МГ/МЛ, ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ НЕ РАЗБАВЛЯТЬ! При работе с Абраксаном следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами и правила 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 защитной 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 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. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТЫ С МЕХАНИЗМАМИ**

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.	Абраксан оказывает незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. В то же время, Абраксан способен вызывать побочные реакции, в частности утомление (очень часто) и головокружение (часто), которые могут оказывать влияние на способность пациентов к управлению транспортными средствами и механизмами. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами при развитии утомляемости или головокружения.

Руководитель
организации-заявителя

подпись

Феркович В.В.
ФИО