МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-009047/10-140915
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 № 5

Дата внесения Изменения «___» 140915 2015 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, препятствуя их деполимеризации. 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 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	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика** *Механизм действия* Механизм действия паклитаксела основан на его способности 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. Абраксан содержит нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином, с размером наночастиц приблизительно 130 нм, в составе которых паклитаксел находится в некристаллическом (аморфном) состоянии. После внутривенного введения наночастицы быстро диссоциируют с образованием растворимых комплексов паклитаксела, связанного с альбумином, приблизительный размер которых составляет 10 нм. Известно, что альбумин регулирует процессы трансэндотелиального переноса компонентов плазмы, и в исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что присутствие альбумина в

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. После внутривенного введения наночастицы быстро диссоциируют с образованием растворимых, связанных с альбумином комплексов паклитаксела, приблизительный размер которых 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.	препарате Абраксан стимулирует транспорт паклитаксела через слой клеток эндотелия. Была высказана гипотеза о том, что трансэндотелиальный транспорт опосредован транспортером альбумина gp-60, и отмечается повышение кумулирования паклитаксела в опухоли вследствие наличия альбумин-связывающего белка — кислого секретируемого белка, богатого цистеином (SPARC).
Фармакокинетика Фармакокинетика паклитаксела была изучена в клинических исследованиях при 30-минутной и 180-минутной инфузиях Абраксана в	**Фармакокинетика** Фармакокинетика (ФК) паклитаксела была изучена в клинических исследованиях при 30-минутной и 180-минутной инфузиях препарата

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.	Абраксан 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%.	В исследовании с участием пациентов с распространенными солидными опухолями, параметры ФК паклитаксела после в/в введения препарата Абраксан в дозе 260 мг/м^2 в течение 30 минут сравнивали с параметрами ФК после введения паклитаксела на основе растворителя в дозе 175 мг/м^2 на протяжении 3 часов. Исходя из результатов анализа без учета компартментов, клиренс паклитаксела (43 %) и объем его распределения (53 %) был выше при введении препарата Абраксан, чем паклитаксела на основе растворителя. Различий терминального периода полувыведения зарегистрировано не было.
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.	В ходе исследования многократного в/в введения препарата Абраксан в дозе 260 мг/м^2 12 пациентам внутри-индивидуальная вариабельность значений системной экспозиции паклитаксела (AUC) составила 19% (разброс значений = 3,21% - 27,70%). Признаков кумулирования паклитаксела при проведении нескольких курсов терапии не регистрировалось.
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.	*Распределение* После введения препарата Абраксан пациентам с солидными опухолями, паклитаксел равномерно распределялся в клетках крови и плазме, и на 94% связывался с белками плазмы.
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 оценивалось методом
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 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 нарушения функции почек на ультрафильтрации в рамках исследования сравнения у одного и того же больного. Доля свободного паклитаксела была достоверно выше при применении препарата Абраксан (6,2%), чем при введении паклитаксела на основе растворителя (2,3%). Это обеспечивало значительно более высокие значения экспозиции несвязанной фракции паклитаксела при введении препарата Абраксан, чем паклитаксела на основе растворителя, даже при сопоставимых значениях общей экспозиции. Этот феномен, вероятно, обусловлен отсутствием связывания паклитаксела с мицеллами Cremophor EL, что наблюдается при использовании паклитаксела на основе растворителя. Согласно опубликованным исследованиям, в которых *in vitro* оценивали связь паклитаксела (в концентрациях от 0,1 до 50 мкг/мл) с белками плазмы крови человека, присутствие циметидина, ранитидина, дексаметазона или дифенгидрамина не оказывало влияния на связь паклитаксела с белками плазмы крови.

Учитывая результаты популяционного анализа ФК данных, общий объем распределения составляет примерно 1741 л; большой объем распределения указывает на интенсивное внесосудистое распределение и/или связывание паклитаксела с белками ткани.

Метаболизм и выведение

В исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени и срезов тканей человека было показано, что паклитаксел метаболизируется преимущественно с образованием 6α-гидроксипаклитаксела, а также двух дополнительных метаболитов, присутствующих в меньших

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.

количествах (3'-*n*-гидроксипаклитаксела и 6α-3'-*n*-дигидроксипаклитаксела). Образование этих гидроксилированных метаболитов катализируется изоферментами системы цитохрома P450 CYP2C8, CYP3A4, и обоими CYP2C8 и CYP3A4, соответственно.

У больных метастатическим раком молочной железы после в/в капельного введения препарата Абраксан в течение 30 минут в дозе 260 мг/м^2 средняя кумулятивная экскреция с мочой неизмененного активного вещества соответствовала 4% от общей введенной дозы препарата; менее 1% от введенной дозы приходилось на выделяемые с мочой метаболиты 6α-гидроксипаклитаксел и 3'-*n*-гидроксипаклитаксел, что свидетельствует о значительном внепочечном клиренсе препарата. Паклитаксел преимущественно элиминируется посредством печеночного метаболизма и экскреции с желчью.

При введении препарата в терапевтической дозе от 80 до 300 мг/м^2, средний плазменный клиренс паклитаксела варьируется от 13 до 30 л/час/м^2, а средний терминальный период полувыведения колеблется от 13 до 27 часов.

Нарушение функции печени

Результаты проведенных клинических исследований продемонстрировали, что печеночная недостаточность легкой степени (общий билирубин >1 до ≤1,5 х верхняя граница нормы, ВГН) не оказывала клинически значимого влияния на параметры ФК

	паклитаксела. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (общий билирубин >1,5 до ≤3 х ВГН) и тяжелой степени тяжести (общий билирубин >3 до ≤5 х ВГН) отмечено снижение максимальной скорости элиминации паклитаксела на 22%-26% и увеличение среднего значения AUC паклитаксела примерно на 20%. Печеночная недостаточность не влияла на среднее значение C_{max} паклитаксела. Кроме того, элиминация паклитаксела обратно пропорционально коррелировала с показателями общего билирубина, и прямо пропорционально - с показателями концентрации альбумина в плазме крови. Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование показало отсутствие корреляции между функцией печени (по данным исходной концентрации альбумина или общего билирубина) и нейтропенией с учетом экспозиции препарата Абраксан. ФК анализ не проводили у пациентов с общим билирубином >5 х ВГН или пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы (см. раздел «Способ применения и дозы»). *Нарушение функции почек* Почечная недостаточность легкой или средней степени (клиренс креатинина от ≥30 до <90 мл/мин) не оказывала клинически значимого влияния на максимальную скорость элиминации и системную экспозицию (AUC и C_{max}) паклитаксела. Недостаточно данных фармакокинетического анализа для пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, и отсутствуют данные для

	пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. *Пожилые пациенты* В популяционный анализ ФК препарата Абраксан были включены данные пациентов в возрасте от 24 до 85 лет. Результаты его показали, что возраст не оказывает существенного влияния на максимальную скорость элиминации и системную экспозицию (AUC и C_{max}) паклитаксела. Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование с использованием данных 125 пациентов с распространенными солидными опухолями показало, что пациенты в возрасте ≥ 65 лет могут быть в большей степени предрасположены к развитию нейтропении в течение первого цикла терапии, хотя возраст не влиял на экспозицию паклитаксела в плазме. *Другие внутренние факторы* Популяционный анализ ФК препарата Абраксан продемонстрировал, что пол, раса (монголоидная в сравнении с европеоидной) и тип солидных опухолей не оказывают клинически значимого влияния на системную экспозицию (AUC и C_{max}) паклитаксела. AUC паклитаксела у пациентов с весом тела 50 кг примерно на 25% ниже, чем у больных с весом тела 75 кг. Клиническая значимость этих данных неизвестна.
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Терапия второй и последующих линий у больных метастатическим раком	**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Терапия второй и последующих линий у больных метастатическим раком

молочной железы, рефрактерным к стандартной антрациклин-содержащей комбинированной химиотерапии (или при наличии противопоказаний), а также при рецидиве заболевания в течение 6 месяцев после завершения адъювантной химиотерапии.	молочной железы, рефрактерным к стандартной антрациклин-содержащей комбинированной химиотерапии (или при наличии противопоказаний), а также при рецидиве заболевания в течение 6 месяцев после завершения адъювантной химиотерапии. Препарат Абраксан в комбинации с гемцитабином показан в качестве терапии первой линии у взрослых пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы.
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.	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Препарат 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.	*Рак молочной железы* Препарат 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	*Изменение дозы препарата при лечении рака молочной железы* При развитии тяжелой нейтропении (число нейтрофилов менее 500/мкл в течение 1 недели или более) или тяжелой сенсорной нейропатии необходимо снизить дозу препарата Абраксан 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.

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.	Препарат 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 уменьшения выраженности нейропатии до 1 или 2 степени с последующим снижением дозы препарата Абраксан для всех последующих курсов терапии. *Аденокарцинома поджелудочной железы* Препарат Абраксан в комбинации с гемцитабином вводят внутривенно. Препарат Абраксан в дозе 125 мг/м^2 вводят в течение 30 минут в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Гемцитабин в рекомендуемой дозе 1000 мг/м^2 вводят в течение 30 минут сразу же по завершении введения препарата Абраксан, в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. *Изменение дозы при лечении аденокарциномы поджелудочной железы* **Таблица 1: Снижение дозы препаратов у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы**

Доза	Доза препарата Абраксан (мг/м^2)	Доза гемцитабина (мг/м^2)
Полная доза	125	1000
Первое снижение дозы	100	800
Второе снижение дозы	75	600
Если требуется дополнительное снижение дозы	Прекратить лечение	Прекратить лечение

Таблица 2: Изменение дозы при нейтропении и/или тромбоцитопении в начале или в середине цикла у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы

День цикла	Абсолютное число нейтрофилов (клеток/мм^3)		Число тромбоцитов (клеток/мм^3)	Доза препарата Абраксан	Доза гемцитабина
День 1	< 1500	*или*	< 100,000	Приостановить терапию до восстановления показателя	
День 8	≥ 500, но < 1000	*или*	≥ 50,000, но < 75,000	Понизить дозы на один уровень	
	< 500	*или*	< 50,000	Приостановить терапию	
День 15: ЕСЛИ дозы препаратов, предназначенных для применения в День 8, не были изменены:					
День 15	≥ 500, но < 1000	*или*	≥ 50,000, но < 75,000	Ввести препараты в дозе, предназначенной для Дня 8, затем ввести колониестимулирующий фактор *или* Понизить дозу препаратов на один уровень от дозы Дня 8	
	< 500	*или*	< 50,000	Приостановить терапию	
День 15: ЕСЛИ дозы препаратов, предназначенных для применения в День 8, были понижены:					
День 15	≥ 1000	**и**	≥ 75,000	Вновь использовать препараты в дозах Дня 1, затем ввести колониестимулирующий	

				фактор *или* Ввести препараты в дозах, как и в День 8
	≥ 500, но < 1000	*или*	≥ 50,000, но < 75,000	Ввести препараты в дозе, предназначенной для Дня 8, затем ввести колониестимулирующий фактора *или* Понизить дозу препаратов на один уровень от дозы Дня 8
	< 500	*или*	< 50,000	Приостановить терапию
День 15: ЕСЛИ терапия Дня 8 была приостановлена:				
День 15	≥ 1000	**и**	≥ 75,000	Вновь использовать препараты в дозах Дня 1, затем ввести колониестимулирующий фактор *или* Понизить дозы препаратов на один уровень от доз Дня 1
	≥ 500 но < 1000	*или*	≥ 50,000, но < 75,000	Понизить дозы препаратов на один уровень, затем ввести колониестимулирующий фактор *или* Понизить дозы препаратов на два уровня от доз Дня 1
	< 500	*или*	< 50,000	Приостановить терапию

Таблица 3: Изменение дозы препаратов при развитии прочих нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы

НЛР	Доза препарата Абраксан	Доза гемцитабина
Фебрильная нейтропения: 3 или 4 степени	Приостановить введение препаратов до исчезновения лихорадки и достижения количества нейтрофилов ≥ 1500; возобновить терапию со следующего более низкого уровня доз[a]	
Периферическая нейропатия: 3 или 4 степени	Приостановить введение препарата до уменьшения выраженности нейропатии до ≤ 1 степени; возобновить терапию со следующего более низкого уровня доз[a]	Вводить препарат в той же дозе.
Токсичность со стороны кожи и подкожных тканей: 2 или 3 степени	Понизить дозу препаратов до следующего более низкого уровня дозы[a]; прекратить терапию, если НЛР сохраняется.	
Токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта: мукозит или диарея 3 степени	Приостановить введение препаратов до улучшения состояния до ≤ 1степени; возобновить терапию со следующего более низкого уровня доз[a]	

[a]Смотрите Таблицу 1 для понижения уровня доз

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 выраженности, 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»).	*Особые группы пациентов* ***Пациенты с нарушениями функций печени*** Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (общий билирубин >1 до ≤1,5 х ВГН и аспартат аминотрансфераза (АСТ) ≤10 х ВГН) не требуется изменение дозы, независимо от показания. Следует применять те же дозы препарата, как и у пациентов с нормальной функцией печени. У больных метастатическим раком молочной железы с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (общий билирубин >1,5 до ≤5 х ВГН и АСТ ≤10 х ВГН) рекомендуется понизить дозу на 20%. Эту уменьшенную дозу можно повысить до нормальной терапевтической дозы (как у пациентов с нормальной функцией печени) в том случае, если пациент хорошо перенес первые два цикла терапии (см. «Особые указания» и «Фармакокинетика»). Для пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы и нарушениями функций печени средней или тяжелой степени тяжести данных недостаточно, что не позволяет разработать рекомендации относительно изменения дозы препарата Абраксан (см. «Особые указания» и «Фармакокинетика»). Для пациентов с общим билирубином >5 х ВГН и АСТ >10 х ВГН, независимо от показаний, данных для разработки рекомендаций по режиму дозирования недостаточно (см. «Особые указания» и «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»).	***Пациенты с нарушениями функций почек*** Для пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина от ≥ 30 до <90 мл/мин) изменение стартовой дозы препарата Абраксан не требуется. Недостаточно данных для разработки рекомендаций по режиму дозирования для пациентов с тяжелой и терминальной (клиренс креатинина < 30 мл/мин) стадиями почечной недостаточности (см. раздел «Фармакокинетика»).
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.	***Дети и подростки*** Безопасность и эффективность препарата Абраксан у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучали. Данные по применению препарата Абраксан у больных детского возраста при раке молочной железы или аденокарциноме поджелудочной железы отсутствуют.
Пожилые пациенты (старше 65 лет) 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.	***Пожилые пациенты (старше 65 лет)*** Для пациентов в возрасте 65 лет и старше дополнительного снижения дозы препарата, помимо рекомендованного для всех пациентов, не предусмотрено. Необходимо внимательно оценить состояние пациента с аденокарциномой поджелудочной железы в возрасте от 75 лет и старше перед назначением терапии (см. раздел «Особые указания»). Анализ данных фармакокинетического/фармакодинамического моделирования для 125 пациентов с распространенными солидными опухолями показывает, что риск развития нейтропении во время двух

	первых циклов терапии может быть выше у пациентов в возрасте 65 лет и старше.
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 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 раствор натрия хлорида будет введен во флакон, оставьте его не менее чем на 5 минут для равномерного впитывания раствора лиофилизатом. 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.	**ПОДГОТОВКА ПРЕПАРАТА К ВНУТРИВЕННОМУ ВВЕДЕНИЮ** Восстановленная суспензия препарата Абраксан 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 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 раствор натрия хлорида будет введен во флакон, оставьте его не менее чем на 5 минут для равномерного впитывания раствора лиофилизатом. 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 мин до полного оседания пены. В случае необходимости повторите вышеописанную процедуру 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 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.	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.
8.1 мл полученной суспензии содержит 5 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)**.	8. Каждый мл полученной суспензии содержит 5 мг альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела (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 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	9. Готовую суспензию препарата Абраксан 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 препарата Абраксан 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. 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. ***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 следует применять сразу после	вещества используется силиконовое масло, может приводить к образованию белковых «нитей». В связи с этим, для устранения возможности попадания таких белковых «нитей» в кровоток, инфузию препарата Абраксан 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. Учитывая возможность попадания препарата в околососудистые ткани, необходимо тщательно контролировать процесс введения препарата, своевременно выявляя возможные симптомы инфильтрации в месте внутривенной инъекции. Ограничение времени введения препарата Абраксан до 30 мин, в соответствии с рекомендациями, уменьшает вероятность развития нежелательных реакций в месте инфузии. ***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***

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.	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 Наиболее частыми и клинически значимыми побочными эффектами, развивающимися на фоне применения Абраксана, являлись нейтропения, периферическая нейропатия, артралгия/миалгия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Ниже описаны нежелательные реакции, зарегистрированные на фоне лечения Абраксаном 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 (<1/10000).	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Наиболее частыми и клинически значимыми НЛР, развивающимися на фоне применения препарата Абраксан, являлись нейтропения, периферическая нейропатия, артралгия/миалгия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Ниже описаны НЛР, зарегистрированные на фоне лечения препаратом Абраксан - в качестве монотерапии и в комбинации с гемцитабином - по всем возможным показаниям. Для оценки частоты возникновения НЛР 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).
Инфекционные и паразитарные заболевания *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	***Рак молочной железы (монотерапия*** препаратом ***Абраксан)*** ***Инфекционные и паразитарные заболевания*** *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].	применением катетера, грибковые инфекции, опоясывающий лишай, инфекционные осложнения в месте инъекции, сепсис[2], нейтропенический сепсис[2].
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	***Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)***
Нечасто: метастатические боли, некроз опухоли.	*Нечасто:* метастатические боли, некроз опухоли.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***
Очень часто: нейтропения, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения;	*Очень часто*: нейтропения, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения;
Часто: фебрильная нейтропения;	*Часто*: фебрильная нейтропения;
Редко: панцитопения.	*Редко:* панцитопения.
Нарушения со стороны иммунной системы	***Нарушения со стороны иммунной системы***
Нечасто: реакции гиперчувствительности;	*Нечасто*[1]*:* реакции гиперчувствительности;
Редко: тяжелые реакции гиперчувствительности.	*Редко*: тяжелые реакции гиперчувствительности.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	***Нарушения со стороны обмена веществ и питания***
Очень часто: анорексия;	*Очень часто*: анорексия;
Часто: обезвоживание, снижение аппетита, гипокалиемия;	*Часто*: обезвоживание, снижение аппетита, гипокалиемия;
Нечасто: гипофосфатемия, задержка жидкости, гипоальбумиемия, полидипсия, гипергликемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипогликемия, гипонатриемия.	*Нечасто*: гипофосфатемия, задержка жидкости, гипоальбумиемия, полидипсия, гипергликемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипогликемия, гипонатриемия.
Нарушения психики	***Нарушения психики***
Часто: бессонница, депрессия, тревожность;	*Часто:* бессонница, депрессия, тревожность;
Нечасто: беспокойство.	*Нечасто:* беспокойство.

Нарушения со стороны нервной системы	***Нарушения со стороны нервной системы***
Очень часто: периферическая нейропатия, нейропатия, гипестезия, парестезия;	*Очень часто*: периферическая нейропатия, нейропатия, гипестезия, парестезия;
Часто: периферическая сенсорная нейропатия, головная боль, дисгевзия, головокружение, периферическая моторная нейропатия, атаксия, сенсорные нарушения, повышенная сонливость;	*Часто:* периферическая сенсорная 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.	*Нечасто:* полинейропатия, снижение рефлексов/арефлексия, дискинезия, невралгия, потеря чувствительности, обморок, постуральное головокружение, нейрогенная боль, тремор.
Нарушения со стороны органа зрения	***Нарушения со стороны органа зрения***
Часто: повышенное слезоотделение, неясное зрение, синдром «сухого глаза», сухой кератоконъюнктивит, мадароз;	*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;	*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].	*Редко:* кистоидный отек желтого пятна[2].
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения***
Часто: вертиго;	*Часто*: вертиго;
Нечасто: боль в ухе, шум в ушах.	*Нечасто:* боль в ушах, шум в ушах.
Нарушения со стороны сердца	***Нарушения со стороны сердца***
Часто: тахикардия, аритмия, наджелудочковая тахикардия;	*Часто:* тахикардия, аритмия, суправентрикулярная тахикардия;
Редко: брадикардия, остановка сердца, дисфункция левого желудочка, застойная сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада[2].	*Редко:* брадикардия, остановка сердца, дисфункция левого желудочка, застойная сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада[2].

Нарушения со стороны сосудов	***Нарушения со стороны сосудов***
Часто: «приливы» крови, повышение артериального давления (АД), лимфатические отеки;	*Часто:* «приливы» крови, повышение артериального давления (АД), лимфатические отеки;
Нечасто: снижение АД; «холодные» конечности, ортостатическая гипотензия;	*Нечасто:* снижение АД; «холодные» конечности, ортостатическая гипотензия;
Очень редко: тромбозы.	*Очень редко*: тромбозы.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения***
Часто: интерстициальный пневмонит[3], одышка, носовое кровотечение, фаринго-ларингеальные боли, кашель, ринит, ринорея;	*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.	*Нечасто*: кашель с мокротой, одышка при физической нагрузке, отек слизистой придаточных пазух носа, ослабленное дыхание, плевральный выпот, аллергический ринит, охриплость, сухость/заложенность носа, свистящеедыхание, тромбоэмболия/эмболия легочной артерии.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***
Очень часто: тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит;	*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;	*Часто*: боль в животе, вздутие живота, боль в эпигастральной области, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипоэстезия слизистой оболочки полости рта;
Нечасто: дисфагия, метеоризм, глоссалгия, сухость рта, боль в деснах, жидкий стул, эзофагит, боль внизу живота, язвенные поражения слизистой оболочки полости рта, боль во рту, ректальное кровотечение.	*Нечасто:* дисфагия, метеоризм, глоссалгия, сухость 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	***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***
Нечасто: гепатомегалия.	*Нечасто*: гепатомегалия.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***
Очень часто: повреждения ногтей, алопеция, кожная сыпь, изменения ногтей;	*Очень часто*: алопеция, кожная сыпь;
Часто: зуд, сухость кожи, эритема, поражения ногтевых пластин (изменения пигментации или обесцвечивание ногтевого ложа), онихолизис (отслоение ногтей), гиперпигментация кожи;	*Часто:* повреждения ногтей, зуд, сухость кожи, эритема, поражения ногтевых пластин (изменения пигментации или обесцвечивание ногтевого ложа), онихолизис (отслоение ногтей), гиперпигментация кожи, изменения ногтей;
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;	*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, повреждения кожных покровов, отек лица;
Очень редко: Синдром Стивенса-Джонсона[2], токсический эпидермальный некролиз[2].	*Очень редко*: Синдром Стивенса-Джонсона[2], токсический эпидермальный некролиз[2].
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани***
Очень часто: артралгия, миалгия;	*Очень часто*: артралгия, миалгия;
Часто: боль в конечностях, боль в костях, боль в спине, судороги в мышцах, боль в дистальных отделах конечностей;	*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	*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.	паху, мышечные спазмы, костно-мышечные боли, боль в боку, чувство дискомфорта в конечностях.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***
Нечасто: дизурия, поллакиурия, гематурия, никтурия, полиурия, недержание мочи.	*Нечасто:* дизурия, поллакиурия, гематурия, никтурия, полиурия, недержание мочи.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы***
Нечасто: боль в молочной железе.	*Нечасто:* боль в молочной железе.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	***Общие расстройства и нарушения в месте введения***
Очень часто: слабость, астения, повышение температуры;	*Очень часто*: усталость, астения, повышение температуры;
Часто: периферические отеки, воспаление слизистой оболочки, боль, озноб, отек, слабость, снижение работоспособности, боль в груди, гриппоподобный синдром, недомогание, сонливость, гипертермия;	*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;	*Нечасто:* чувство дискомфорта в груди, нарушения походки, припухлость, реакции в месте инъекции;
Редко: экстравазация.	*Редко:* экстравазация.
Лабораторные и инструментальные данные	***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, повышение температуры тела;	*Часто:* снижение массы тела, повышение активности аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ), снижение количества эритроцитов, снижение гематокрита, повышение температуры тела;
Нечасто: повышение АД, увеличение массы тела, гипербилирубинемия; повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, гиперфосфатемия, гипергликемия, гипонатриемия, увеличение	*Нечасто:* повышение АД, увеличение массы тела, гипербилирубинемия; повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, гиперфосфатемия, гипергликемия, гипонатриемия, увеличение

активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ).	активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ).
Травмы, интоксикация и осложнения манипуляций	***Травмы, интоксикация и осложнения манипуляций***
Нечасто: ушибы;	*Нечасто:* ушибы;
Редко: анамнестический радиационный феномен, радиационный пневмонит.	*Редко:* анамнестический радиационный феномен, радиационный пневмонит[3].
[1] –частота реакций гиперчувствительности определена на основании одного определенно связанного с препаратом Абраксан случая в популяции 789 пациентов.	[1] –частота реакций гиперчувствительности определена на основании одного определенно связанного с препаратом Абраксан случая в популяции 789 пациентов.
[2] – согласно постмаркетинговому отчету по Абраксану.	[2] – согласно пострегистрационному отчету по препарату Абраксан.
[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.	[3] – частота пневмонита рассчитана на основании обобщенных данных 1310 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях препарата Абраксан, который назначали в виде монотерапии при раке молочной железы и по другим показаниям (см. раздел «Особые указания»).
Описание отдельных побочных эффектов	***<u>Аденокарцинома поджелудочной железы (препарат Абраксан в комбинации с гемцитабином)</u>***
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.	***Инфекционные и паразитарные заболевания***
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Часто*: сепсис, пневмония, кандидоз полости рта
Наиболее выраженным проявлением гематологической токсичности была дозозависимая быстро обратимая нейтропения (отмечалась у 79% пациентов). Лейкопения обнаруживалась у 71% больных. Нейтропения 4 степени тяжести (< 500/мкл) была зарегистрирована у 9% всех	***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***
	Очень часто: нейтропения, анемия, тромбоцитопения
	Часто: панцитопения.
	Нечасто: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
	Нарушения со стороны обмена веществ и питания

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.	*Очень часто*: обезвоживание, снижение аппетита, гипокалиемия;
Нарушения со стороны нервной системы	***Нарушения психики***
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.	*Очень часто*: бессонница, депрессия; *Нечасто:* тревожность. ***Нарушения со стороны нервной системы*** *Очень часто*: периферическая нейропатия, дисгевзия, головная боль, головокружение; *Нечасто:* паралич лицевого нерва.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	***Нарушения со стороны органа зрения***
Тошнота была зарегистрирована у 29% пациентов, диарея – у 25% пациентов.	*Часто*: повышенное слезоотделение; *Нечасто:* кистоидный отек желтого пятна.
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	***Нарушения со стороны сердца***
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.	*Часто*: застойная сердечная недостаточность, тахикардия; ***Нарушения со стороны сосудов*** *Часто:* снижение и повышение АД; ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*** *Очень часто*: одышка, носовое кровотечение, кашель; *Часто*: пневмонит, заложенность носа; *Нечасто:* сухость глотки/носа.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***
На фоне лечения Абраксаном артралгия отмечалась у 32% больных, у 6% больных она носила тяжелый характер. Миалгия, тяжелая в 7% случаев,	*Очень часто*: тошнота, диарея, рвота, запор, боль в животе, боль в эпигастральной области;

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.	*Часто*: стоматит, обструкция кишечника, колит, сухость слизистой оболочки полости рта. ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** *Часто:* холангит. ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** *Очень часто:* алопеция, кожная сыпь; *Часто:* зуд, сухость кожи, заболевания ногтей, «приливы». ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*** *Очень часто*: боль в конечностях, артралгия, миалгия; *Часто:* мышечная слабость, боль в костях. ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** *Часто:* острая почечная недостаточность; *Нечасто*: гемолитико-уремический синдром. ***Общие расстройства и нарушения в месте введения*** *Очень часто:* усталость, периферические отеки, повышение температуры тела, астения, озноб; *Часто:* реакции в месте инъекции. ***Лабораторные и инструментальные данные*** *Очень часто:* снижение массы тела, повышение активности АЛТ; *Часто*: повышение активности АСТ, гипербилирубинемия, повышение концентрации креатинина в плазме крови. *Описание отдельных нежелательных реакций* *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

В Таблице 4 представлены сведения о частоте и степени тяжести изменений показателей гематологических тестов у пациентов, получавших препарат Абраксан в комбинации с гемцитабином или один гемцитабин.

Таблица 4. Патологические изменения показателей гематологических тестов у больных аденокарциномой поджелудочной железы

	Препарат Абраксан (125 мг/м^2)/ Гемцитабин		**Гемцитабин**	
	1-4 степень (%)	**3-4 степень (%)**	**1-4 степень (%)**	**3-4 степень (%)**
Анемия[a,b]	97	13	96	12
Нейтропения [a,b]	73	38	58	27
Тромбоцитопения[b,c]	74	13	70	9

[a] – оценивали данные 405 пациентов на фоне лечения комбинацией Абраксан/гемцитабин.
[b] - оценивали данные 388 пациентов на фоне лечения гемцитабином.
[c] - оценивали данные 404 пациентов на фоне лечения комбинацией Абраксан/гемцитабин.

Пострегистрационный опыт применения

В ходе пострегистрационного изучения Абраксана были описаны случаи пареза черепно-мозговых нервов, пареза голосовых связок и редкие случаи тяжёлых реакций гиперчувствительности.

Пострегистрационный опыт применения

В ходе пострегистрационного изучения препарата Абраксан были описаны случаи паралича 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.	Были также зарегистрированы редкие случаи снижения остроты зрения вследствие кистоидного отека желтого пятна сетчатки на фоне терапии препаратом Абраксан. 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 могут быть миелосупрессия, периферические нейротоксические реакции и мукозит. Специфический антидот паклитаксела неизвестен, в случае передозировки Абраксана проводят симптоматическое лечение.	**ПЕРЕДОЗИРОВКА** Специфический антидот паклитаксела неизвестен. В случае передозировки препарата Абраксан проводят симптоматическое лечение и тщательное наблюдение за пациентом. Лечение должно быть направлено на основные прогнозируемые осложнения (миелосупрессию, мукозит и периферическую нейропатию).
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ Специальных исследований взаимодействия Абраксана 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 Абраксан совместно с ингибиторами указанных изоферментов (включая кетоконазол и другие противогрибковые средства –	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** Специальных исследований взаимодействия паклитаксела с другими препаратами не проводилось. В связи с тем, что метаболизм паклитаксела частично опосредован изоферментами CYP2C8 и CYP3A4 системы цитохрома P450, следует с осторожностью применять препарат Абраксан совместно с ингибиторами указанных изоферментов (включая кетоконазол и другие

производные имидазола, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, циметидин, ритонавир, саквинавир, индинавир и нелфинавир) или индукторами этих изоферментов (включая рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин).	противогрибковые средства – производные имидазола, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, циметидин, ритонавир, саквинавир, индинавир и нелфинавир) или индукторами этих изоферментов (включая рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин). Паклитаксел и гемцитабин имеют различные пути метаболизма. Клиренс паклитаксела обусловлен, главным образом, метаболизмом, катализируемым изоферментами CYP2C8 и CYP3A4, с последующей экскрецией с желчью; гемцитабин инактивируется цитидиндезаминазой с последующей экскрецией с мочой. Исследований фармакокинетического взаимодействия препарата Абраксан и гемцитабина у человека не проводили. Препарат Абраксан показан в качестве монотерапии рака молочной железы, или в комбинации с гемцитабином для лечения аденокарциномы поджелудочной железы (см. раздел «Показания к применению»). Препарат Абраксан не следует комбинировать с другими противоопухолевыми средствами.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Абраксан следует вводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами, и при наличии условий, необходимых для купирования возможных осложнений. Данный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными средствами, кроме перечисленных в разделе «Подготовка препарата к внутривенному введению».	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Препарат Абраксан следует вводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами, и при наличии условий, необходимых для купирования возможных осложнений. Данный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными средствами, кроме перечисленных в разделе «Подготовка препарата к

	внутривенному введению».
Контрацепция у мужчин и женщин	***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.	Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время лечения и в течение 1 месяца после прекращения лечения препаратом Абраксан.
Мужчинам, получающим Абраксан, не следует участвовать в зачатии ребенка в течение всего курса терапии, а также в течение 6 месяцев после ее окончания.	Мужчинам, получающим препарат Абраксан, не следует участвовать в зачатии ребенка в течение всего курса терапии, а также в течение 6 месяцев после ее окончания.
Гиперчувствительность	***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.	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	***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.	Подавление функции костного мозга (главным образом, нейтропения) во время лечения препаратом Абраксан наблюдается часто. Нейтропения носит дозозависимый характер и является основным фактором, ограничивающим дозу препарата.
Во время лечения Абраксаном необходим регулярный контроль картины периферической крови.	Во время лечения препаратом Абраксан необходим регулярный контроль картины периферической крови.
Повторные курсы Абраксаном следует проводить только при	Повторные курсы препарата Абраксан следует проводить только при

восстановлении числа нейтрофилов выше 1500/мкл, а тромбоцитов – выше 100000/мкл.	восстановлении числа нейтрофилов выше 1500/мкл, а тромбоцитов – выше 100000/мкл (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Нейропатия	***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.	При лечении препаратом Абраксан часто развивается сенсорная нейропатия, хотя ее тяжелые формы диагностируются нечасто. В случае сенсорной нейропатии 1 или 2 степени тяжести, как правило, не требуется снижения дозы препарата. При развитии выраженной сенсорной нейропатии (3 степени тяжести) на фоне *монотерапии* препаратом Абраксан следует приостановить лечение до облегчения симптомов до 1-2 степени и снизить дозу препарата Абраксан при проведении всех последующих курсов. При развитии сенсорной нейропатии ≥3 степени на фоне *комбинированной* терапии препаратом Абраксан и гемцитабином, необходимо отложить введение препарата Абраксан, продолжив терапию гемцитабином в неизменной дозе. Терапию препаратом Абраксан в сниженной дозе возобновляют после уменьшения выраженности периферической нейропатии до 0 или 1 степени (см. раздел «Способ применения и дозы»).
	Сепсис
	Сепсис был зарегистрирован у 5% пациентов, получавших препарат Абраксан в комбинации с гемцитабином, независимо от наличия у них нейтропении. Осложнения рака поджелудочной железы, в особенности обструкция желчевыводящих путей и наличие билиарного стента, являлись основными факторами риска развития сепсиса. При повышении

	у пациента температуры тела (независимо от количества нейтрофилов) необходимо начать терапию антибиотиками широкого спектра действия. При развитии фебрильной нейтропении следует отложить введение препарата Абраксан и гемцитабина до нормализации температуры тела и восстановления абсолютного количества нейтрофилов ≥ 1500 клеток/мм^3, а затем возобновить лечение обоими препаратами в сниженной дозе (см. раздел «Способ применения и дозы»).
	Пневмонит Пневмонит был зарегистрирован у 4% пациентов, получавших препарат Абраксан в комбинации с гемцитабином. Из 17 случаев пневмонита, 2 завершились летально. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами для своевременного выявления признаков и симптомов пневмонита. После исключения инфекционной этиологии заболевания и подтверждения диагноза пневмонита необходимо отменить лечение препаратом Абраксан и гемцитабином (без возможности его возобновления), и немедленно начать соответствующие лечебные и поддерживающие мероприятия (смотрите раздел «Способ применения и дозы».
Гепатотоксичность Так как у больных с нарушениями функций печени вероятность проявления токсичности паклитаксела увеличивается, препарат Абраксан следует применять у них с осторожностью. В связи с более высоким риском развития токсических реакций, особенно миелосупрессии, у	***Гепатотоксичность*** Так как у больных с нарушениями функций печени повышается вероятность проявления токсичности паклитаксела, 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 умеренными 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, 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 развитием побочных реакций со стороны сердца. ***Метастазы в центральную нервную систему (ЦНС)*** Эффективность и безопасность применения Абраксана у пациентов с	пациентов с нарушением функций печени необходимо постоянно контролировать картину крови для своевременного выявления симптомов выраженной миелосупрессии. Препарат Абраксан не следует применять у пациентов, у которых концентрация билирубина >5 х ВГН или АСТ > 10 х ВГН. Кроме того, препарат Абраксан не рекомендуется применять у пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы при наличии у них печеночной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести (общий билирубин >1,5 х ВГН и АСТ ≤10 х ВГН), (см. раздел «Фармакокинетика»). ***Кардиотоксичность*** У пациентов, получавших препарат 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 препарат Абраксан, должны находится под постоянным наблюдением врача для контроля за развитием НЛР со стороны сердца. ***Метастазы в центральную нервную систему (ЦНС)*** Эффективность и безопасность применения препарата Абраксан у

метастазами в ЦНС не определена. Обычно, метастазы в ЦНС плохо контролируются системной химиотерапией.	пациентов с метастазами в ЦНС не определена. Обычно метастазы в ЦНС плохо контролируются системной химиотерапией.
Желудочно-кишечная симптоматика	***Желудочно-кишечная симптоматика***
При появлении на фоне лечения Абраксаном тошноты, рвоты и диареи у больных можно применять общепринятые противорвотные и антидиарейные средства.	При появлении на фоне лечения препаратом Абраксан тошноты, рвоты и диареи у больных можно применять общепринятые противорвотные и антидиарейные средства.
	Пожилые пациенты (старше 75 лет)
	У пациентов в возрасте 75 лет и старше не отмечено преимуществ комбинированной терапии препаратом Абраксан и гемцитабином по сравнению с монотерапией гемцитабином. У пациентов очень пожилого возраста (≥75 лет) на фоне терапии комбинацией препарата Абраксан и гемцитабина отмечалось повышение частоты серьезных НЛР, а также НЛР, приводивших к досрочному завершению терапии, в том числе гематологической токсичности, периферической нейропатии, снижения аппетита и дегидратации. Больные аденокарциномой поджелудочной железы в возрасте ≥75 лет должны находиться под тщательным наблюдением для оценки переносимости комбинированной терапии препаратом Абраксан и гемцитабином. При этом особое внимание следует уделять их общему состоянию, сопутствующим заболеваниям и повышенному риску инфекций (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).
	Прочее
	Принимая во внимание ограниченность имеющихся данных, не

	обнаружено явного преимущества комбинированной терапии препаратом Абраксан и гемцитабином в виде удлинения общей выживаемости у больных аденокарциномой поджелудочной железы с нормальными значениями СА 19-9 до начала лечения (см. раздел «Фармакодинамика»). Не следует добавлять эрлотиниб к комбинации препарата Абраксан и гемцитабина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
Вспомогательные вещества После восстановления 1 мл препарата Абраксан содержит 183 ммоль или 4,2 мг натрия. Это нужно иметь ввиду пациентам, ограничивающим прием натрия. Абраксан представляет собой альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел, фармакологические свойства которого могут в значительной степени отличаться от свойств других препаратов паклитаксела. НЕ ПРИМЕНЯТЬ ВМЕСТЕ 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	***Вспомогательные вещества*** После восстановления 1 мл препарата Абраксан содержит 183 ммоль или 4,2 мг натрия. Это нужно иметь в виду пациентам, ограничивающим прием натрия. Препарат Абраксан представляет собой альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел, фармакологические свойства которого могут в значительной степени отличаться от свойств других препаратов паклитаксела. НЕ ПРИМЕНЯТЬ ВМЕСТЕ И НЕ ЗАМЕНЯТЬ ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ ПАКЛИТАКСЕЛА. КОНЦЕНТРАЦИЯ ГОТОВОЙ СУСПЕНЗИИ СОСТАВЛЯЕТ 5 МГ/МЛ, ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ НЕ РАЗБАВЛЯТЬ! При работе с препаратом Абраксан следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими веществами и правила их уничтожения. Подготовкой препарата для введения должен заниматься специально обученный персонал в оборудованном для этого помещении с соблюдением асептических условий. Рекомендуется 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.	защитными перчатками, очками и защитной одеждой. Следует избегать контакта препарата с кожей и слизистыми оболочками. При попадании препарата на кожу, пораженный участок следует немедленно тщательно промыть водой с мылом. При этом могут возникнуть ощущения покалывания/жжения и покраснение кожи. При попадании препарата Абраксан на слизистые оболочки следует тщательно промыть пораженный участок водой. Вдыхание паклитаксела может вызвать одышку, боль в груди, ощущение жжения в глазах, боль в горле и тошноту. Беременные сотрудницы не должны работать с препаратом Абраксан.

Руководитель
организации-заявителя

«СЕЛДЖЕН ИНТЕРНЭШНЛ ХОЛДИНГЗ КОРПОРЭЙШН» (США)

_Феркович В.В.__