МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-009047/10- 040419
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АБРАКСАН®

Регистрационный номер: ЛСР-009047/10

Торговое наименование: Абраксан®

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование: паклитаксел+альбумин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий

Состав

Действующие вещества:

паклитаксел 100 мг, альбумин человека ~900 мг.

Описание

Лиофилизированный порошок или пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

После растворения: полупрозрачная однородная суспензия белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, алкалоид

Код АТХ: L01CD01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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.

Препарат 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 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 (ФК) паклитаксела была изучена в клинических исследованиях при 30-минутной и 180-минутной инфузиях препарата 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.

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.

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 кумуляции паклитаксела при проведении нескольких курсов терапии не регистрировалось.

Распределение

После введения препарата Абраксан® пациентам с солидными опухолями паклитаксел равномерно распределялся в клетках крови и плазме и на 94% связывался с белками плазмы. Связывание паклитаксела с белками оценивалось методом ультрафильтрации в рамках сравнительного исследования у одного и того же пациента. 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 оценивали *in vitro* 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 количествах (3'-*n*-гидроксипаклитаксела и 6α-3'-*n*-дигидроксипаклитаксела). Образование этих гидроксилированных метаболитов катализируется изоферментами CYP2C8, CYP3A4 и обоими CYP2C8 и CYP3A4, соответственно.

У пациентов с метастатическим раком молочной железы после в/в капельного введения препарата Абраксан® в течение 30 минут в дозе 260 мг/м^2 средняя кумулятивная экскреция почками неизмененного активного вещества соответствовала 4% от общей введенной дозы препарата; менее 1% от введенной дозы приходилось на выделяемые почками 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 тяжести (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 тяжести (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 тяжести (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 тяжести, 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. Его результаты 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 пациентов с весом тела 75 кг. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

Доклинические данные по безопасности

Канцерогенный потенциал паклитаксела не изучен. Однако, на основании опубликованных данных паклитаксел является потенциально канцерогенным и генотоксичным агентом при применении в клинических дозах, что определяется его фармакодинамическим эффектом. Кластогенное действие паклитаксела было продемонстрировано как *in vitro* (в тесте хромосомных аберраций на лимфоцитах человека), так и *in vivo* (в микроядерном тесте на

мышах). Было показано, что паклитаксел являлся генотоксичным *in vivo* (в микроядерном тесте на мышах), однако не являлся мутагенным в тесте Эймса или в тесте генных мутаций на клетках яичников китайского хомячка/гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазой (CHO/HGPRT).

Паклитаксел в дозах ниже терапевтических для человека ассоциировался со снижением фертильности при введении до и во время периода спаривания у самцов и самок крыс, а также с фетотоксичностью. Результаты исследования препарата Абраксан® на животных продемонстрировали необратимое токсическое влияние препарата на репродуктивные органы самцов при клинически значимых значениях экспозиции.

Паклитаксел и/или его метаболиты выделялись в молоко лактирующих крыс. После внутривенного введения радиоактивного паклитаксела крысам на 9-10 день после родов концентрация радиоактивного препарата в молоке была выше, чем в плазме, и снижалась параллельно с концентрацией в плазме.

Показания к применению

Терапия второй и последующих линий у пациентов с 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.

Препарат Абраксан® в комбинации с гемцитабином показан в качестве терапии первой линии у взрослых пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы.

Противопоказания

Гиперчувствительность (к паклитакселу и альбумину человека), нейтропения (менее 1500 клеток/мм^3), тяжелые нарушения функции печени, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (отсутствие достаточных данных по безопасности и эффективности), совместное применение с индукторами изоферментов CYP2C8 или CYP3A4, печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести у пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, почечная недостаточность тяжелой степени тяжести и терминальной стадии, концентрация билирубина >5 х ВГН или АСТ >10 х ВГН.

С осторожностью

При угнетении костномозгового кроветворения (в том числе после химио- или лучевой терапии), печеночной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести у пациентов с метастатическим раком молочной железы, заболеваниях сердца и легких, предшествующей терапии антрациклинами, нейропатии, острых инфекционных заболеваниях, совместном применении с ингибиторами изоферментов CYP2C8 и CYP3A4.

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. Женщинам с сохраненным детородным потенциалом необходимо провести тест на беременность перед началом лечения препаратом Абраксан®.

Применение препарата Абраксан® при беременности противопоказано. Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные способы контрацепции.

Период грудного вскармливания

Паклитаксел и/или его метаболиты выделялись в молоко лактирующих крыс. Неизвестно, проникает ли паклитаксел в грудное молоко. Учитывая возможные серьезные побочные реакции у детей, находящихся на грудном вскармливании, препарат Абраксан® противопоказан кормящим женщинам. Женщины, которым показано лечение препаратом Абраксан®, 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).

Препарат Абраксан® вызывает бесплодие у самцов крыс. Учитывая результаты исследований на животных, мужская и женская фертильность может быть нарушена. Поэтому мужчинам следует рекомендовать рассмотреть возможность консервации образцов собственной спермы перед началом лечения, учитывая опасность развития необратимого бесплодия на фоне лечения препаратом Абраксан®.

Способ применения и дозы

Препарат Абраксан® следует вводить только под наблюдением квалифицированного онколога в отделениях, предназначенных для лечения цитотоксическими препаратами. Он не должен заменяться другими лекарственными формами паклитаксела или применяться вместе с ними.

Рак молочной железы

Препарат Абраксан® вводят внутривенно капельно в течение 30 минут в дозе 260 мг/м^2 1 раз в 3 недели.

Изменение дозы препарата при лечении рака молочной железы

При развитии тяжелой нейтропении (число нейтрофилов менее 500 клеток/мм^3 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.

Препарат Абраксан® не следует применять, пока количество нейтрофилов не восстановится до уровня выше 1500 клеток/мм^3, а количество тромбоцитов – до уровня выше 100000 клеток/мм^3. 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 фактор *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 клеток/мм^3; 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]См. Таблицу 1 для понижения уровня доз

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функций печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (общий билирубин >1 до ≤1,5 х ВГН и аспартатаминотрансфераза (АСТ) ≤10 х ВГН) не требуется изменение дозы, независимо от показания. Следует применять те же дозы препарата, что и у пациентов с нормальной функцией печени.

У пациентов с 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. разделы «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. разделы «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. разделы «Особые указания» и «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 препарата Абраксан® у детей и подростков в возрасте до 17 лет не изучали. Данные по применению препарата Абраксан® у пациентов детского возраста при раке молочной железы или аденокарциноме поджелудочной железы отсутствуют.

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 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 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.

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 видимых механических частиц. Если такие частицы обнаружены, введение восстановленной суспензии не допускается.

8. Каждый мл полученной суспензии содержит 5 мг альбумин-стабилизированного нанодисперсного паклитаксела (**дополнительного разбавления перед введением не требуется)**. Общий объем суспензии для инфузии рассчитывают следующим образом: **объем инфузии (мл) = общая доза (мг) / 5 (мг/мл)**.

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), которых в качестве смазывающего вещества используется силиконовое масло, может приводить к образованию белковых «нитей». В этом случае, 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

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 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).

Рак молочной железы (монотерапия препаратом Абраксан®)

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: инфекции, инфекции мочевыводящих путей, фолликулит, инфекции верхних дыхательных путей, кандидоз, синусит.

Нечасто: кандидоз слизистой оболочки 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].

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[1]*:* 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, головокружение, периферическая моторная нейропатия, атаксия, сенсорные нарушения, повышенная сонливость.

Нечасто: полинейропатия, арефлексия, дискинезия, гипорефлексия, невралгия, потеря чувствительности, обморок, постуральное головокружение, нейрогенная боль, тремор.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: повышенное слезоотделение, помутнение зрения, 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: кистозный макулярный отек[2].

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: вертиго.

Нечасто: боль в ушах, 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: гиперемия, «приливы» крови, повышение артериального давления (АД), лимфатические отеки.

Нечасто: снижение АД; «холодные» конечности, ортостатическая гипотензия.

Редко: тромбозы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: интерстициальный пневмонит[3], одышка, носовое кровотечение, фаринголарингеальные 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, 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

Нечасто: гепатомегалия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: алопеция, кожная сыпь.

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, макулопапуллезная сыпь, витилиго, гипотрихоз, чувство дискомфорта в ногтях, генерализованный зуд, 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 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: усталость, 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.

Лабораторные и инструментальные данные

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 крови, гипергликемия, гиперфосфатемия, гипокалиемия, увеличение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Травмы, интоксикация и осложнения манипуляций

Нечасто: ушибы.

Редко: анамнестический радиационный феномен, радиационный пневмонит.

MedDRA = словарь медицинских терминов для регуляторной деятельности.SMQ = стандартизованный запрос по MedDRA; –(группировка нескольких предпочтительных терминов MedDRA для определения общей медицинской концепции).

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

[2] – согласно пострегистрационному отчету по препарату Абраксан®.

[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 с использованием SMQ –

группировочного термина «Интерстициальное заболевание легкого» (см. раздел «Особые указания»).

Аденокарцинома поджелудочной железы (препарат Абраксан® в комбинации с гемцитабином)

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: сепсис, пневмония, кандидоз полости рта.

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

Очень часто: обезвоживание, снижение аппетита, гипокалиемия.

Нарушения психики

Очень часто: бессонница, депрессия.

Часто: тревожность.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: периферическая нейропатия[1], дисгевзия, головная боль, головокружение.

Нечасто: паралич лицевого нерва.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: повышенное слезоотделение.

Нечасто: кистоидный отек желтого пятна.

Нарушения со стороны сердца

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[2], заложенность носа.

Нечасто: сухость в горле, сухость слизистой оболочки полости носа.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, диарея, рвота, запор, боль в животе, боль в эпигастральной области.

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, гиперемия.

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 введения препарата.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: снижение массы тела, повышение активности АЛТ.

Часто: повышение активности АСТ, гипербилирубинемия, повышение концентрации креатинина в крови.

MedDRA = словарь медицинских терминов для регуляторной деятельности. SMQ = стандартизованный запрос по MedDRA (группировка нескольких предпочтительных терминов MedDRA для определения общей медицинской концепции).

[1]- частота периферической нейропатии рассчитана с использованием SMQ (объединенный термин).

[2]- частота пневмонита рассчитана с использованием SMQ – объединенного термина «Интерстициальное заболевание легкого».

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 пациентов с 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.*

Периферическая нейропатия

У пациентов, получавших препарат Абраксан® в комбинации с гемцитабином, медиана времени до развития первого эпизода периферической нейропатии 3 степени составляла 140 дней. Медиана времени до уменьшения симптомов периферической нейропатии, по крайней мере, на 1 степень составляла 21 день, а медиана времени уменьшения симптомов периферической нейропатии 3 степени до 0 или 1 степени- - 29 дней. Из пациентов, у которых лечение было прервано вследствие развития периферической нейропатии, 44% (31 из 70 пациентов) смогли возобновить лечение препаратом Абраксан® в сниженной дозе. Случаи периферической нейропатии 4 степени у пациентов, получавших препарат Абраксан® в комбинации с гемцитабином, не регистрировали.

Сепсис

Диагноз сепсиса был установлен у 5% пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, получавших препарат Абраксан® в комбинации с гемцитабином в ходе соответствующего исследования, вне зависимости от наличия у них нейтропении. Значимыми факторами риска являлись осложнения рака поджелудочной железы, особенно обструкция желчевыводящих путей и наличие билиарного стента. При повышении у пациента температуры тела до фебрильных значений (вне зависимости от количества нейтрофилов) необходимо начать терапию антибиотиками широкого спектра действия. При развитии фебрильной нейтропении необходимо отложить введение препарата Абраксан® и гемцитабина до нормализации температуры тела и восстановления абсолютного количества нейтрофилов $\geq$ 1500 клеток/мм^3, а затем возобновить лечение обоими препаратами в сниженной дозе

(см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пневмонит

Диагноз пневмонита регистрировали у 4% пациентов, получавших препарат Абраксан® в комбинации с гемцитабином. Из 17 случаев пневмонита, отмечавшегося у пациентов, получавших препарат Абраксан® в комбинации с гемцитабином, 2 случая имели летальный исход. Необходим тщательный мониторинг пациентов для выявления признаков и симптомов пневмонита. После исключения инфекционной этиологии симптомов и диагностировании пневмонита необходимо прекратить лечение препаратом Абраксан® и гемцитабином без возможности его последующего возобновления и немедленно начать соответствующие лечебные и поддерживающие мероприятия (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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 препаратом Абраксан®. Необходимо отменить препарат Абраксан® при постановке диагноза кистоидного отека желтого пятна сетчатки.

Отмечены случаи развития синдрома лизиса опухоли во время лечения препаратом Абраксан®.

У некоторых пациентов, 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

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 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 противогрибковые средства – производные имидазола, эритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, клопидогрель, циметидин, ритонавир, саквинавир, индинавир и нелфинавир), так как токсичность паклитаксела может увеличиваться по мере возрастания экспозиции паклитаксела. Назначение паклитаксела одновременно с препаратами индукторами изоферментов CYP2C8 или CYP3A4 (включая рифампицин, карбамазепин, фенитоин, эфавиренз, невирапин) не рекомендуется в связи с возможным уменьшением эффективности из-за снижения экспозиции паклитаксела.

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

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

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны применять надежные методы контрацепции во время лечения и в течение 1 месяца после прекращения лечения препаратом Абраксан®.

Мужчинам, получающим препарат Абраксан®, рекомендуется применять надежные методы контрацепции и отказаться от зачатия ребенка в течение всего курса терапии, а также в течение 6 месяцев после ее окончания.

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. Пациенту следует назначить симптоматическую терапию.

Гематологическая токсичность

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 препаратом Абраксан® необходим регулярный контроль картины периферической крови.

Повторные курсы препарата Абраксан® следует проводить только при восстановлении числа нейтрофилов выше 1500 клеток/мм^3, а тромбоцитов – выше 100000 клеток/мм^3 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нейропатия

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 1% пациентов, которые получали монотерапию препаратом Абраксан®, и у 4% пациентов, получавших препарат Абраксан® в комбинации с гемцитабином. 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 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Гепатотоксичность

Так как у пациентов 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.

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 пациентов 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 пациентов с метастазами в ЦНС не определена. Обычно метастазы в ЦНС плохо контролируются системной химиотерапией.

Желудочно-кишечная симптоматика

При появлении на фоне лечения препаратом Абраксан® тошноты, рвоты и диареи у пациентов можно применять общепринятые противорвотные и антидиарейные средства.

Пациенты 75 лет и старше

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. Пациенты с 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 пациентов с 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 0,183 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 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®.

Влияние на способность управления транспортными средствами, механизмами

Препарат Абраксан® оказывает незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Препарат Абраксан® способен вызывать побочные реакции, такие как 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 утомления или головокружения.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий, 100 мг.

По 100 мг во флаконы прозрачного стекла, тип I, вместимостью 50 мл, укупоренные резиновыми пробками с алюминиевыми фиксаторами и покрытые съемными пластиковыми колпачками. По 1 флакону с инструкцией по применению в картонную коробку с контролем первого вскрытия (специальный стикер).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Селджен Интернешнл Сарл., Швейцария

Celgene International Sarl. - Route de Perreux, 1, 2017 Boudry, Switzerland

Производитель

- Фрезениус Каби США, ЛЛС, США

Fresenius Kabi USA, LLC - 2020 Ruby Street, Melrose Park, Illinois 60160, USA

- Абраксис БиоСайенс ЛЛС, США

Abraxis Bioscience LLC - 620 North 51st Avenue, Phoenix, Arizona 85043, USA

Выпускающий контроль качества

Абраксис БиоСайенс ЛЛС, США

Abraxis Bioscience LLC - 620 North 51st Avenue, Phoenix, Arizona 85043, USA

Организация, принимающая претензии потребителей

Представительство корпорации «Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн» (США)

125047, Россия, Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, д. 21.

Телефон: 8 (495) 777 65 55, факс: 8 (495) 213 09 39

Глава Представительства

«Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн» (США) В.В. Феркович

«СЕЛДЖЕН ИНТЕРНЭШНЛ ХОЛДИНГЗ КОРПОРЭЙШН» (США)