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

МИНЗДРАВ РОССИИ
02 08 22
СОГЛАСОВАНО

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 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 внутривенного 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 внутривенного введения препарата Абраксан® в дозе 260 мг/м^2 12 пациентам внутри-индивидуальная вариабельность значений системной экспозиции паклитаксела (AUC) составила 19% (разброс значений = 3,21-37,70%). 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 внутривенного 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% по сравнению с теми же показателями у пациентов с нормальной функцией печени. 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.

Дети и подростки

ФК паклитаксела при внутривенном введении в течение 30 минут в дозе от 120 до 270 мг/м^2 была изучена у 64 пациентов в возрасте от 2 до ≤18 лет в фазе I исследования фазы I/II у подростков и детей с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями. При увеличении дозы со 120 до 270 мг/м^2 среднее значение $AUC_{(0\text{-}inf)}$ и C_{max} для паклитаксела варьировалось от 8867 до 14361 нг·ч/мл и от 3488 до 8078 нг/мл соответственно.

Нормализованные по дозе пиковые значения экспозиции были сопоставимы во всем диапазоне доз. Однако нормализованные по дозе суммарные значения экспозиции были сопоставимы только в диапазоне доз от 120 до 240 мг/м^2, в то время как более низкие нормализованные по дозе значения AUC∞ были сопоставимы при уровне дозы 270 мг/м^2.

При максимальной терапевтической дозе 240 мг/м^2 среднее значение клиренса составило 19,1 л/ч, а значение терминального периода полувыведения составило 13,5 часа.

У детей и подростков экспозиция паклитаксела увеличивалась при использовании более высоких доз, а еженедельная экспозиционная доза препарата была выше, чем у взрослых пациентов.

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 или 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

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.

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 (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). 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 (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). 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

Препарат Абраксан® вызывает бесплодие у самцов крыс (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). Учитывая результаты исследований на животных, мужская и женская фертильность может быть нарушена. Поэтому мужчинам следует рекомендовать консервацию 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 до тех пор, пока количество нейтрофилов не восстановится до уровня выше 1500 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 препаратов 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 препаратов 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*	<100000	Приостановить терапию до восстановления показателя	
День 8	≥500, но <1000	*ИЛИ*	≥50000, но <75000	Понизить дозы на один уровень	
	<500	*ИЛИ*	<50000	Приостановить терапию	
День 15: ЕСЛИ дозы препаратов, предназначенных для применения в День 8, не были изменены:					
День 15	≥500, но <1000	*ИЛИ*	≥50000, но <75000	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*	<50000	Приостановить терапию
День 15: ЕСЛИ дозы препаратов, предназначенных для применения в День 8, были понижены:				
День 15	≥1000	*И*	≥75000	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*	≥50000, но <75000	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*	<50000	Приостановить терапию
День 15: ЕСЛИ терапия Дня 8 была приостановлена:				
День 15	≥1000	*И*	≥75000	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*	≥50000, но <75000	Понизить дозы препаратов на один уровень, затем ввести колониестимулирующий фактор *ИЛИ* Понизить дозы препаратов на два уровня от доз Дня 1
	<500	*ИЛИ*	<50000	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 ≤1 степени; возобновить терапию со следующего более низкого уровня доз[a]

[a]См. Таблицу 1 для понижения уровня доз

Особые группы пациентов

Нарушение функции 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»).

Нарушение функции 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 от 0 до ≤18 лет не изучали. Доступные в настоящее время данные приведены в разделах «Побочное действие» и «Фармакокинетика» инструкции по медицинскому применению препарата. В то же время рекомендации по применению препарата детьми и подростками даны быть не могут. Данные по применению препарата Абраксан® у детей и подростков 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.

Паклитаксел – это цитотоксический противоопухолевый препарат, поэтому при обращении с препаратом следует соблюдать осторожность, как и с другими потенциально токсичными соединениями. Рекомендуется пользоваться защитными перчатками, очками и защитной одеждой. При попадании препарата на кожу пораженный участок следует немедленно тщательно промыть водой с мылом. При попадании препарата Абраксан® на слизистые оболочки следует тщательно промыть пораженный участок водой. Подготовкой препарата Абраксан® для инфузии должен заниматься персонал, соответствующим образом обученный обращению с цитотоксическими препаратами. Беременные сотрудницы не должны работать с препаратом Абраксан®.

Учитывая возможность попадания препарата в околососудистые ткани, необходимо тщательно контролировать процесс введения препарата, своевременно выявляя возможные симптомы инфильтрации в месте внутривенной инфузии. Ограничение времени введения

препарата Абраксан® до 30 минут в соответствии с рекомендациями, уменьшает вероятность развития нежелательных реакций в месте инфузии.

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), в 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.

После введения готовой суспензии препарата рекомендуется промыть капельницу и внутривенный катетер 0,9% раствором натрия хлорида, чтобы обеспечить введение дозы препарата в полном объеме.

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.

В таблице 4 описаны НЛР, зарегистрированные на фоне лечения препаратом Абраксан® в качестве монотерапии в любой дозе при любых показаниях во время клинических испытаний (N = 789) и в комбинации с гемцитабином при лечении аденокарциномы поджелудочной железы во время клинических испытаний фазы III (N = 421) и по результатам пострегистрационного применения.

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), неизвестно (не может быть установлено по имеющимся данным). В рамках каждой категории частоты НЛР перечислены в порядке убывания серьезности.

Таблица 4. НЛР, развивающиеся на фоне применения препарата Абраксан®

	Монотерапия препаратом Абраксан® (N=789)	**Комбинированная терапия с гемцитабином (N =421)**
Инфекционные и паразитарные заболевания		
Часто:	Инфекции, инфекции мочевыводящих путей, фолликулит, инфекции верхних дыхательных путей, кандидоз, синусит	Сепсис, пневмония, кандидоз полости рта
Нечасто:	Сепсис[1], нейтропенический сепсис[1], пневмония, кандидоз слизистой оболочки полости рта, назофарингит, флегмона, простой герпес, вирусные инфекции, опоясывающий лишай, грибковые инфекции, инфекции, ассоциированные с применением катетера, инфекционные осложнения в месте инъекции	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		
Нечасто:	Некроз опухоли, метастатические боли	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Очень часто:	Угнетение костномозгового кроветворения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, лимфопения	Нейтропения, тромбоцитопения, анемия
Часто:	Фебрильная нейтропения	Панцитопения
Нечасто:		Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
Редко:	Панцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы		
Нечасто:	Реакции гиперчувствительности	.

Редко:	Тяжелые реакции гиперчувствительности[1]	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Очень часто:	Анорексия	Обезвоживание, снижение аппетита, гипокалиемия
Часто:	Обезвоживание, снижение аппетита, гипокалиемия	
Нечасто:	Гипофосфатемия, задержка жидкости, гипоальбуминемия, полидипсия, гипергликемия, гипокальциемия, гипогликемия, гипонатриемия	
Частота неизвестна:	Синдром лизиса опухоли[1]	
Нарушения психики		
Очень часто:		Депрессия, бессонница
Часто:	Депрессия, бессонница, тревожность	Тревожность
Нечасто:	Беспокойство	
Нарушения со стороны нервной системы		
Очень часто:	Периферическая нейропатия, нейропатия, гипестезия, парестезия	Периферическая нейропатия, головокружение, головная боль, дисгевзия
Часто:	Периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, периферическая моторная нейропатия, атаксия, головная боль, сенсорные нарушения, повышенная сонливость, дисгевзия	

Нечасто:	Полинейропатия, арефлексия, обморок, постуральное головокружение, дискинезия, гипорефлексия, невралгия, нейрогенная боль, тремор, потеря чувствительности	Паралич лицевого нерва
Частота неизвестна:	Множественные параличи черепно-мозговых нервов[1]	
Нарушения со стороны органа зрения		
Часто:	Помутнение зрения, повышенное слезоотделение, синдром «сухого глаза», сухой кератоконъюнктивит, мадароз	Повышенное слезоотделение
Нечасто:	Снижение остроты зрения, нарушения визуального восприятия, раздражение глаз, боль в глазах, конъюнктивит, нарушение зрения, зуд в глазах, кератит	Кистозный макулярный отек
Редко:	Кистозный макулярный отек[1]	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		
Часто:	Вертиго	
Нечасто:	Шум в ушах, боль в ушах	
Нарушения со стороны сердца		
Часто:	Аритмия, тахикардия, суправентрикулярная тахикардия	Застойная сердечная недостаточность, тахикардия
Редко:	Остановка сердца, застойная сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, атриовентрикулярная блокада[1], брадикардия	
Нарушения со стороны сосудов		

Часто:	Повышение артериального давления (АД), лимфатические отеки, «приливы» крови, приливы жара	Снижение и повышение АД
Нечасто:	Снижение АД, ортостатическая гипотензия, «холодные» конечности	Приливы жара
Редко:	Тромбозы	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Очень часто:		Одышка, носовое кровотечение, кашель
Часто:	Интерстициальный пневмонит[2], одышка, носовое кровотечение, фаринго-ларингеальные боли, кашель, ринит, ринорея	Пневмонит, заложенность носа
Нечасто:	Тромбоэмболия/эмболия легочной артерии, плевральный выпот, одышка при физической нагрузке, отек слизистой придаточных пазух носа, ослабленное дыхание, кашель с мокротой, аллергический ринит, охриплость, сухость/заложенность носа, свистящее дыхание	Сухость в горле, сухость слизистой оболочки полости носа
Частота неизвестна:	Парез голосовых связок[1]	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Очень часто:	Диарея, рвота, тошнота, запор, стоматит	Диарея, рвота, тошнота, запор, боль в животе, боль в эпигастральной области

Часто:	Гастроэзофагеальный рефлюкс, диспепсия, боль в животе, вздутие живота, боль в эпигастральной области, гипоэстезия слизистой оболочки полости рта	Обструкция кишечника, колит, стоматит, сухость слизистой оболочки полости рта
Нечасто:	Ректальное кровотечение, дисфагия, метеоризм, глоссалгия, сухость рта, боль в деснах, жидкий стул, эзофагит, боль внизу живота, язвенные поражения слизистой оболочки полости рта, боль во рту	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Часто:		Холангит
Нечасто:	Гепатомегалия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Очень часто:	Алопеция, кожная сыпь	Алопеция, кожная сыпь
Часто:	Зуд, сухость кожи, повреждения ногтей, эритема, поражения ногтевых пластин (изменения пигментации или обесцвечивание ногтевого ложа), гиперпигментация кожи, онихолизис (отслоение ногтей), изменения ногтей	Зуд, сухость кожи, заболевания ногтей

Нечасто:	Реакции фоточувствительности, высыпания, болевые ощущения в кожных покровах, генерализованный зуд, зудящая сыпь, заболевания кожи, нарушение пигментации кожи, повышенная потливость, онихомадезис (полная потеря ногтя), эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, дерматит, ночная потливость, макулопапулезная сыпь, витилиго, гипотрихоз, болезненность ногтевого ложа, чувство дискомфорта в ногтях, макулярная сыпь, папулезная сыпь, повреждения кожных покровов, отек лица	
Очень редко:	Синдром Стивенса-Джонсона[1], токсический эпидермальный некролиз[1]	
Частота неизвестна:	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии [1, 3], склеродермия [1]	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Очень часто:	Артралгия, миалгия	Артралгия, миалгия, боль в конечностях
Часто:	Боль в спине, боль в дистальных отделах конечностей, боль в костях, судороги в мышцах, боль в конечностях	Мышечная слабость, боль в костях

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, миастения	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Часто:		Острая почечная недостаточность
Нечасто:	Гематурия, дизурия, поллакиурия, ноктурия, полиурия, недержание мочи	Гемолитико-уремический синдром
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	Усталость, астения, повышение температуры тела, периферические отеки, озноб
Часто:	Недомогание, сонливость, слабость, периферические отеки, воспаление слизистой оболочки, боль, озноб, отек, снижение работоспособности, боль в груди, гриппоподобный синдром, гипертермия	Реакция в месте введения препарата
Нечасто:	Чувство дискомфорта в груди, нарушения походки, припухлость, реакция в месте инъекции	
Редко:	Экстравазация	
Лабораторные и инструментальные данные		
Очень часто:		Снижение массы тела, повышение активности АЛТ

Часто:	Снижение массы тела, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), снижение гематокрита, снижение количества эритроцитов, повышение температуры тела, повышение активности гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы	Повышение активности АСТ, гипербилирубинемия, повышение концентрации креатинина в крови
Нечасто:	Повышение АД, увеличение массы тела, увеличение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышение концентрации креатинина в крови, гипергликемия, гиперфосфатемия, гипокалиемия, гипербилирубинемия	
Травмы, интоксикация и осложнения манипуляций		
Нечасто:	Ушиб	
Редко:	Анамнестический радиационный феномен, радиационный пневмонит	

[1] *– согласно пострегистрационному отчету по препарату Абраксан®.*

[2] *– 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.*

[3] *- у некоторых пациентов, ранее принимавших капецитабин*

Описание отдельных нежелательных реакций

Ниже приведены клинически значимые побочные действия, ассоциированные с применением препарата Абраксан®.

Побочные действия наиболее часто были отмечены у 229 пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших препарат Абраксан® в дозе 260 мг/м^2 1 раз в 3 недели в ходе базового клинического исследования III фазы (монотерапия препаратом Абраксан®).

Побочные реакции были выявлены у 421 пациента с метастатическим раком поджелудочной железы, получавших препарат Абраксан® в комбинации с гемцитабином (125 мг/м^2 препарата Абраксан® в сочетании с гемцитабином в дозе 1000 мг/м^2, вводимой на 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла), и у 402 пациентов, получавших монотерапию гемцитабином в качестве первой линии терапии по поводу метастатической аденокарциномы поджелудочной железы (Абраксан®+Гемцитабин).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Абраксан®+Гемцитабин

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. Из 22 случаев сепсиса, отмеченных у пациентов, получавших препарат Абраксан® в комбинации с гемцитабином, 5 случаев завершились смертью пациентов. 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 ≥1500 клеток/мм^3, а затем возобновить лечение обоими препаратами в сниженной дозе (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Монотерапия препаратом Абраксан® - метастатический рак молочной железы

Наиболее выраженным проявлением гематологической токсичности была дозозависимая обратимая нейтропения (отмечалась у 79% пациентов). Лейкопения была отмечена у 71% пациентов. Нейтропения 4 степени (<500 клеток/мм^3) была отмечена у 9% пациентов, получавших препарат Абраксан®. Фебрильная нейтропения развивалась у 4 пациентов на фоне приема препарата Абраксан®. Анемия (Hb <10 г/дл) была отмечена у 46% пациентов, получавших препарат Абраксан®, и в 3 случаях была признана тяжелой (Hb <8 г/дл). Лимфопения была отмечена у 45% пациентов.

Абраксан®+Гемцитабин

В Таблице 5 представлены сведения о частоте и степени тяжести изменений показателей гематологических тестов у пациентов, получавших препарат Абраксан® в комбинации с

гемцитабином или один гемцитабин.

Таблица 5. Патологические изменения показателей гематологических тестов у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы

	Препарат Абраксан® (125 мг/м²)+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.*

Нарушения со стороны нервной системы

Монотерапия препаратом Абраксан® - метастатический рак молочной железы

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

Абраксан®+Гемцитабин

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. Среди 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.

Нарушения со стороны органа зрения

В ходе пострегистрационного изучения препарата Абраксан® были зарегистрированы редкие случаи снижения остроты зрения вследствие кистозного макулярного отека сетчатки на фоне терапии препаратом Абраксан® (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Абраксан®+Гемцитабин

Диагноз пневмонит 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 были с летальным исходом. 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»).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Монотерапия препаратом Абраксан® - метастатический рак молочной железы

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Монотерапия препаратом Абраксан® - метастатический рак молочной железы

Выпадение волос отмечено у >80% пациентов, получавших препарат Абраксан®. В большинстве случаев алопеция наблюдалась менее чем через месяц после начала применения препарата Абраксан®. Выраженная алопеция (≥50%) ожидается у большинства пациентов, у которых наблюдалось выпадение волос.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Монотерапия препаратом Абраксан® - метастатический рак молочной железы

Артралгия отмечалась у 32% пациентов, принимавших препарат Абраксан®, и была тяжелой в 6% случаев. Миалгия наблюдалась у 24% пациентов, получавших препарат Абраксан®, и была тяжелой у 7%. Симптомы обычно были преходящими, появлялись, как правило, спустя 3 дня после введения препарата Абраксан® и исчезали в течение недели.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Монотерапия препаратом Абраксан® - метастатический рак молочной железы

Астения/слабость отмечалась у 40% пациентов.

Дети и подростки

В исследовании приняли участие 106 пациентов, 104 из которых были детьми или подростками в возрасте от 6 месяцев до ≤18 лет. При этом у каждого пациента наблюдалась как минимум одна НЛР. Наиболее часто наблюдаемыми НЛР были нейтропения, анемия, лейкопения и гипертермия. Серьезными НЛР, которые наблюдались более чем у 2 пациентов, были гипертермия, боль в спине, периферические отеки и рвота. У ограниченного числа пациентов, получавших Абраксан®, непредвиденных сообщений о

проблемах безопасности зарегистрировано не было и профиль безопасности был аналогичен профилю безопасности для взрослых пациентов.

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 (см. раздел «Фармакокинетика»), 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.

Дети и подростки

Исследования взаимодействия препарата Абраксан® с другими лекарственными препаратами проводились только с участием взрослых пациентов.

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».

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 (см. раздел «Способ применения и дозы»). 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 полностью прекратить лечение препаратом Абраксан® и гемцитабином (без последующего 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 находиться 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.

Нарушения со стороны органа зрения

У пациентов, получавших препарат Абраксан® был зарегистрирован кистозный макулярный отек. Пациентам с нарушением зрения необходимо незамедлительно пройти полное офтальмологическое обследование. При диагностировании кистозного макулярного отека прием препарата Абраксан® следует прекратить и начать соответствующее лечение (см. раздел «Побочное действие»).

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 (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

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 вместе с инструкцией по применению в картонную коробку с контролем первого вскрытия (2 специальных стикера).

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (картонной коробке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

430, Восток 29-ая улица, 14-й этаж, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США

Bristol-Myers Squibb Company, USA

430 East 29th street, 14th floor, New York, New York, USA

При упаковке препарата на Абраксис БиоСайенс ЛЛС:

Производитель (все стадии производства)

Абраксис БиоСайенс ЛЛС, США

620 Норт 51-я Авеню, Феникс, Аризона 85043, США

Abraxis BioScience LLC, USA

620 North 51st Avenue, Phoenix, Arizona 85043, USA

При упаковке препарата на Бакстер Онкология ГмбХ:

Производитель и выпускающий контроль качества

Абраксис БиоСайенс ЛЛС, США

620 Норт 51-я Авеню, Феникс, Аризона 85043, США

Abraxis BioScience LLC, USA

620 North 51st Avenue, Phoenix, Arizona 85043, USA

Упаковщик

Бакстер Онкология ГмбХ, Германия

Кантштрассе 2, 33790 Халле/Вестфален, Германия

Baxter Oncology GmbH, Germany

Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»,
105064, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, дом 9, этаж 9, пом. II, комн. 8-11, 13-16.
Тел. (495) 755-92-67, факс (495) 755-92-62

Директор отдела регистрации
ООО «Бристол-Майерс Сквибб» Н.А.Кулинченко

