

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ

Настоящие основные сведения не включают всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного применения ABRAXANE. См. полную информацию для назначения ABRAXANE.

ABRAXANE® суспензия для инъекционного введения (частицы паклитаксела, связанные с белком, для приготовления суспензии для инъекций) (связанные с альбумином), для внутривенного применения

Первоначальное одобрение в США: 2005

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ТЯЖЁЛАЯ МИЕЛОСУПРЕССИЯ

См. полную информацию для назначения для полного предупреждения в рамке.

- Не проводите терапию ABRAXANE пациентам с исходным числом нейтрофилов менее 1 500 клеток/мм³. (4)
- Проводите мониторинг на предмет нейтропении, которая может быть тяжёлой и приводить к инфекции или сепсису. (5.1, 5.3)
- Выполняйте частый общий анализ крови у всех пациентов, получающих ABRAXANE. (5.1, 5.3)

НЕДАВНИЕ ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Дозы и способ применения (2.1, 2.7) — 8/2020

Противопоказания (4) — 8/2020

Предупреждения и меры предосторожности (5.1, 5.2) — 8/2020

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ABRAXANE является ингибитором микротрубочек, показанным для лечения:

- Метастатического рака молочной железы после неэффективности комбинированной химиотерапии по поводу метастатического заболевания или рецидива в течение 6 месяцев после адьювантной химиотерапии. Предшествующая терапия должна была включать антрациклин, если он не был клинически противопоказан. (1.1)
- Местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ), в качестве терапии первой линии в комбинации с карбоплатином у пациентов, которые не являются кандидатами на радикальное хирургическое лечение или лучевую терапию. (1.2)
- Метастатической аденокарциномы поджелудочной железы в качестве терапии первой линии, в комбинации с гемцитабином. (1.3)

ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

- Не заменяйте ABRAXANE другими препаратами паклитаксела. (2.1)
- Экстравазация: тщательно контролируйте место инфузии на предмет экстравазации и инфильтрации. (2.1)
- Метастатический рак молочной железы (МРМЖ): рекомендуемая доза ABRAXANE составляет 260 мг/м² внутривенно в течение 30 минут каждые 3 недели. (2.2)
- Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ): рекомендуемая доза ABRAXANE составляет 100 мг/м² внутривенно в течение 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого 21-дневного цикла; карбоплатин вводят в день 1 каждого 21-дневного цикла немедленно после ABRAXANE. (2.2)
- Аденокарцинома поджелудочной железы: рекомендуемая доза ABRAXANE составляет 125 мг/м² внутривенно в течение 30-40 минут в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла; гемцитабин вводят в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла немедленно после ABRAXANE. (2.4)
- Применение у пациентов с нарушением функции печени: ABRAXANE не рекомендуется применять у пациентов с АСТ >10 × ВГН; или билирубином >5 × ВГН; или у пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, имеющих умеренное или тяжёлое нарушение функции печени. При МРМЖ или НМРЛ уменьшите начальную дозу у пациентов с умеренным или тяжёлым нарушением функции печени. (2.5)
- Снижение дозы при нежелательных реакциях: может потребоваться снижение дозы или прекращение лечения в зависимости от тяжёлой гематологической, неврологической, кожной или желудочно-кишечной токсичности. (2.6)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Для приготовления суспензии для инъекций: стерильный лиофилизированный порошок от белого до жёлтого цвета, содержащий 100 мг паклитаксела в форме частиц, связанных с альбумином, в однодозовом флаконе для восстановления. (3)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Число нейтрофилов <1 500 клеток/мм³. (4)
- Тяжёлые реакции гиперчувствительности к ABRAXANE, суспензии для инъекционного введения (частицы паклитаксела, связанные с белком, для приготовления суспензии для инъекций) (связанные с альбумином), для внутривенного применения. (4)

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Сенсорная нейропатия возникает часто и может потребовать снижения дозы или временного прекращения лечения. (5.2)
- Сепсис возникал у пациентов с нейтропенией или без неё, получавших ABRAAXANE в комбинации с гемцитабином; прервите ABRAAXANE и гемцитабин до разрешения сепсиса, а при нейтропении — до достижения нейтрофилами не менее 1 500 клеток/мм³, затем возобновите лечение в сниженных дозах. (5.3)
- Пневмонит возникал при применении ABRAAXANE в комбинации с гемцитабином; окончательно прекратите лечение ABRAAXANE и гемцитабином. (5.4)
- Сообщалось о тяжёлых реакциях гиперчувствительности с летальным исходом. Не назначайте этот препарат повторно. (4, 5.5)
- Экспозиция и токсичность паклитаксела могут увеличиваться у пациентов с нарушением функции печени; рассмотрите снижение дозы и тщательно наблюдайте пациентов с нарушением функции печени. (2.5, 5.6)
- ABRAAXANE содержит альбумин, полученный из человеческой крови, что несёт теоретический риск передачи вирусов. (5.7)
- ABRAAXANE может причинять вред плоду. Проинформируйте пациентов о потенциальном риске для плода и необходимости использования эффективной контрацепции. (5.8, 8.1, 8.3)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- Наиболее частые нежелательные реакции (≥20%) при метастатическом раке молочной железы: алоpecia, нейтропения, сенсорная нейропатия, изменения ЭКГ, утомляемость/астения, миалгия/артралгия, повышение АСТ, повышение щелочной фосфатазы, анемия, тошнота, инфекции и диарея. (6.1)
- Наиболее частые нежелательные реакции (≥20%) при НМРЛ: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, алоpecia, периферическая нейропатия, тошнота и утомляемость. (6.1)
- Наиболее частые (≥20%) нежелательные реакции ABRAAXANE при аденокарциноме поджелудочной железы: нейтропения, утомляемость, периферическая нейропатия, тошнота, алоpecia, периферические отёки, диарея, пирексия, рвота, снижение аппетита, сыпь и дегидратация. (6.1)

Чтобы сообщить о ПОДОЗРЕВАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ, свяжитесь с Bristol-Myers Squibb по телефону 1-800-721-5072 или с FDA по телефону 1-800-FDA-1088 либо через www.fda.gov/medwatch.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Соблюдайте осторожность при одновременном применении ABRAAXANE с ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4. (7)

ПРИМЕНЕНИЕ У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

- Лактация: рекомендовать не кормить грудью. (8.2)

См. раздел 17 для ИНФОРМАЦИИ ПО КОНСУЛЬТИРОВАНИЮ ПАЦИЕНТОВ и утверждённой FDA маркировки для пациентов.

Пересмотрено: 10/2022

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ: СОДЕРЖАНИЕ*

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ТЯЖЁЛАЯ МИЕЛОСУПРЕССИЯ

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1.1 Метастатический рак молочной железы

1.2 Немелкоклеточный рак лёгкого

1.3 Аденокарцинома поджелудочной железы

2 ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

2.1 Важные инструкции по введению

2.2 Рекомендуемая доза при метастатическом раке молочной железы

2.3 Рекомендуемая доза при немелкоклеточном раке лёгкого

2.4 Рекомендуемая доза при аденокарциноме поджелудочной железы

2.5 Изменения дозы при нарушении функции печени

2.6 Изменения дозы при нежелательных реакциях

2.7 Подготовка к внутривенному введению

2.8 Стабильность

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Тяжёлая миелосупрессия

5.2 Тяжёлая нейропатия

5.3 Сепсис

5.4 Пневмонит

5.5 Тяжёлая гиперчувствительность
5.6 Применение у пациентов с нарушением функции печени
5.7 Альбумин (человеческий)
5.8 Эмбриофетальная токсичность

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

6.1 Опыт клинических исследований
6.2 Пострегистрационный опыт

7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

8 ПРИМЕНЕНИЕ У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

8.1 Беременность
8.2 Лактация
8.3 Женщины и мужчины репродуктивного потенциала
8.4 Применение у детей
8.5 Применение у пациентов пожилого возраста
8.6 Нарушение функции почек
8.7 Нарушение функции печени

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

11 ОПИСАНИЕ

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия
12.3 Фармакокинетика

13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.1 Метастатический рак молочной железы
14.2 Немелкоклеточный рак лёгкого
14.3 Аденокарцинома поджелудочной железы

15 ЛИТЕРАТУРА

16 ФОРМА ВЫПУСКА/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

17 ИНФОРМАЦИЯ ПО КОНСУЛЬТИРОВАНИЮ ПАЦИЕНТОВ

*Разделы или подразделы, исключённые из полной информации для назначения, не перечислены.

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ

ABRAXANE® суспензия для инъекционного введения (частицы паклитаксела, связанные с белком, для приготовления суспензии для инъекций) (связанные с альбумином)

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ТЯЖЁЛАЯ МИЕЛОСУПРЕССИЯ

- Не проводите терапию ABRAXANE пациентам с исходным числом нейтрофилов менее 1 500 клеток/мм³ [см. Противопоказания (4)].
- Проводите мониторинг на предмет нейтропении, которая может быть тяжёлой и приводить к инфекции или сепсису [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.1, 5.3)].
- Выполняйте частый общий анализ крови у всех пациентов, получающих ABRAXANE [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.1, 5.3)].

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1.1 Метастатический рак молочной железы

ABRAXANE показан для лечения рака молочной железы после неэффективности комбинированной химиотерапии по поводу метастатического заболевания или рецидива в течение 6 месяцев после адъювантной химиотерапии. Предшествующая терапия должна была включать антрациклин, если он не был клинически противопоказан.

1.2 Немелкоклеточный рак лёгкого

ABRAXANE показан для терапии первой линии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого, в комбинации с карбоплатином, у пациентов, которые не являются кандидатами на радикальное хирургическое лечение или лучевую терапию.

1.3 Аденокарцинома поджелудочной железы

ABRAXANE показан для терапии первой линии пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, в комбинации с гемцитабином.

2 ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

2.1 Важные инструкции по введению

НЕ ЗАМЕНЯЙТЕ ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ ПАКЛИТАКСЕЛА И НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМО С НИМИ. ABRAXANE имеет отличающиеся инструкции по дозированию и введению по сравнению с другими препаратами паклитаксела.

Во время введения тщательно контролируйте место инфузии на предмет экстравазации или инфильтрации препарата. Ограничение инфузии ABRAXANE, суспензии для инъекционного введения (частицы паклитаксела, связанные с белком, для приготовления суспензии для инъекций) (связанные с альбумином), для внутривенного применения до 30 минут может снизить риск реакций, связанных с инфузией [см. Нежелательные реакции (6.2)].

Рассмотрите премедикацию у пациентов, у которых ранее отмечались реакции гиперчувствительности к ABRAXANE. Не назначайте повторно пациентам, у которых возникла тяжёлая реакция гиперчувствительности к ABRAXANE [см. Противопоказания (4) и Предупреждения и меры предосторожности (5.5)].

2.2 Рекомендуемая доза при метастатическом раке молочной железы

После неэффективности комбинированной химиотерапии по поводу метастатического рака молочной железы или рецидива в течение 6 месяцев после адъювантной химиотерапии рекомендуемый режим ABRAXANE составляет 260 мг/м², вводимых внутривенно в течение 30 минут каждые 3 недели.

2.3 Рекомендуемая доза при немелкоклеточном раке лёгкого

Рекомендуемая доза ABRAXANE составляет 100 мг/м², вводимых внутривенной инфузией в течение 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого 21-дневного цикла. Карбоплатин вводят в день 1 каждого 21-дневного цикла немедленно после ABRAXANE [см. Клинические исследования (14.2)].

2.4 Рекомендуемая доза при аденокарциноме поджелудочной железы

Рекомендуемая доза ABRAXANE составляет 125 мг/м², вводимых внутривенной инфузией в течение 30-40 минут в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. Гемцитабин вводят немедленно после ABRAXANE в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла [см. Клинические исследования (14.3)].

2.5 Изменения дозы при нарушении функции печени

У пациентов с умеренным или тяжёлым нарушением функции печени уменьшите начальную дозу ABRAXANE, как показано в таблице 1.

Таблица 1: Рекомендации по начальной дозе у пациентов с умеренным и тяжёлым нарушением функции печени

Степень нарушения	Уровни АСТ	Уровни билирубина	Доза ABRAXANE при МРМЖ	Доза ABRAXANE при НМРЛ	Доза ABRAXANE при аденокарциноме поджелудочной железы
Умеренная	<10 × ВГН	И >1,5 до ≤3 × ВГН	200 мг/м ^{2b}	80 мг/м ^{2b}	не рекомендуется
Тяжёлая	<10 × ВГН	И >3 до ≤5 × ВГН	200 мг/м ^{2b}	80 мг/м ^{2b}	не рекомендуется
—	>10 × ВГН	ИЛИ >5 × ВГН	не рекомендуется	не рекомендуется	не рекомендуется

АСТ = аспаргатаминотрансфераза; МРМЖ = метастатический рак молочной железы; НМРЛ = немелкоклеточный рак лёгкого; ВГН = верхняя граница нормы.

^a Рекомендации по дозированию приведены для первого курса терапии. Необходимость дальнейшей коррекции дозы в последующих курсах должна основываться на индивидуальной переносимости.

^b Следует рассмотреть повышение дозы до 260 мг/м² у пациентов с метастатическим раком молочной железы или до 100 мг/м² у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого в последующих курсах, если пациент переносит сниженную дозу в течение двух циклов.

^c Пациенты с уровнем билирубина выше верхней границы нормы были исключены из клинических исследований при раке поджелудочной железы или раке лёгкого.

2.6 Изменения дозы при нежелательных реакциях

Метастатический рак молочной железы

У пациентов, у которых во время терапии ABRAXANE возникает тяжёлая нейтропения (нейтрофилы менее 500 клеток/мм³ в течение недели или дольше) или тяжёлая сенсорная нейропатия, дозу следует снизить до 220 мг/м² для последующих курсов ABRAXANE. При повторном возникновении тяжёлой нейтропии или тяжёлой сенсорной нейропатии следует дополнительно снизить дозу до 180 мг/м². При сенсорной нейропатии 3 степени лечение следует приостановить до разрешения до 1 или 2 степени с последующим снижением дозы во всех последующих курсах ABRAXANE [см. Противопоказания (4), Предупреждения и меры предосторожности (5.1, 5.2) и Нежелательные реакции (6.1)].

Немелкоклеточный рак лёгкого

- Не вводите ABRAXANE в день 1 цикла до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов (АЧН) не составит не менее 1 500 клеток/мм³, а число тромбоцитов — не менее 100 000 клеток/мм³ [см. Противопоказания (4), Предупреждения и меры предосторожности (5.1) и Нежелательные реакции (6.1)].
- У пациентов, у которых развивается тяжёлая нейтропения или тромбоцитопения, лечение следует удерживать до восстановления показателей до абсолютного числа нейтрофилов не менее 1 500 клеток/мм³ и числа тромбоцитов не менее 100 000 клеток/мм³ в день 1 или до абсолютного числа нейтрофилов не менее 500 клеток/мм³ и числа тромбоцитов не менее 50 000 клеток/мм³ в дни 8 или 15 цикла. При возобновлении дозирования окончательно снизьте дозы ABRAXANE и карбоплатина, как указано в таблице 2.
- Удерживайте ABRAXANE при периферической нейропатии 3-4 степени. Возобновите ABRAXANE и карбоплатин в сниженных дозах (см. таблицу 2), когда периферическая нейропатия улучшится до 1 степени или полностью разрешится [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.2) и Нежелательные реакции (6.1)].

Таблица 2: Окончательное снижение доз при гематологических и неврологических нежелательных реакциях при НМРЛ

Нежелательная реакция	Возникновение	Еженедельная доза ABRAXANE (мг/м²)	Доза карбоплатина каждые 3 недели (AUC мг•мин/мл)
Нейтропеническая лихорадка (АЧН менее 500/мм³ с лихорадкой >38 °С) ИЛИ задержка следующего цикла более чем на 7 дней при АЧН менее 1 500/мм³ ИЛИ АЧН менее 500/мм³ более 7 дней	Первое	75	4,5
То же	Второе	50	3
То же	Третье	Прекратить лечение	Прекратить лечение
Число тромбоцитов менее 50 000/мм³	Первое	75	4,5
То же	Второе	Прекратить лечение	Прекратить лечение
Тяжёлая сенсорная нейропатия — 3 или 4 степень	Первое	75	4,5
То же	Второе	50	3
То же	Третье	Прекратить лечение	Прекратить лечение

Аденокарцинома поджелудочной железы

Уровни снижения дозы для пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, на которые имеются ссылки в таблицах 4 и 5, приведены в таблице 3.

Таблица 3: Уровни снижения дозы у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы

Уровень дозы	ABRAXANE (мг/м²)	Гемцитабин (мг/м²)
Полная доза	125	1000
1-е снижение дозы	100	800
2-е снижение дозы	75	600
Если требуется дополнительное снижение дозы	Прекратить	Прекратить

Рекомендуемые изменения дозы при нейтропении и тромбоцитопении у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы приведены в таблице 4.

Таблица 4: Рекомендации по дозе и изменения при нейтропении и/или тромбоцитопении в начале цикла или внутри цикла у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы

День цикла	АЧН (клеток/мм³)	Число тромбоцитов (клеток/мм³)	ABRAXANE / гемцитабин
День 1	<1500	ИЛИ <100 000	Отложить дозы до восстановления
День 8	500 до <1000	ИЛИ 50 000 до <75 000	Снизить на 1 уровень дозы
День 8	<500	ИЛИ <50 000	Удерживать дозы
День 15: если дозы дня 8 были снижены или введены без изменения	500 до <1000	ИЛИ 50 000 до <75 000	Снизить на 1 уровень дозы относительно дня 8
День 15: если дозы дня 8 были снижены или введены без изменения	<500	ИЛИ <50 000	Удерживать дозы
День 15: если дозы дня 8 были удержаны	≥1000	ИЛИ ≥75 000	Снизить на 1 уровень дозы относительно дня 1
День 15: если дозы дня 8 были удержаны	500 до <1000	ИЛИ 50 000 до <75 000	Снизить на 2 уровня дозы относительно дня 1
День 15: если дозы дня 8 были удержаны	<500	ИЛИ <50 000	Удерживать дозы

АЧН = абсолютное число нейтрофилов.

Рекомендуемые изменения дозы при других нежелательных реакциях у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы приведены в таблице 5.

Таблица 5: Изменения дозы при других нежелательных реакциях у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы

Нежелательная реакция	ABRAXANE	Гемцитабин
Фебрильная нейтропения: 3 или 4 степень	Удерживать до разрешения лихорадки и АЧН ≥1500; возобновить на следующем более низком уровне дозы	Удерживать до разрешения лихорадки и АЧН ≥1500; возобновить на следующем более низком уровне дозы
Периферическая нейропатия: 3 или 4 степень	Удерживать до улучшения до ≤1 степени; возобновить на следующем более низком уровне дозы	Снижение дозы не требуется
Кожная токсичность: 2 или 3 степень	Снизить до следующего более низкого уровня дозы; прекратить лечение, если токсичность сохраняется	Снизить до следующего более низкого уровня дозы; прекратить лечение, если токсичность сохраняется
Желудочно-кишечная токсичность: мукозит или диарея 3 степени	Удерживать до улучшения до ≤1 степени; возобновить на следующем более низком уровне дозы	Удерживать до улучшения до ≤1 степени; возобновить на следующем более низком уровне дозы

2.7 Подготовка к внутривенному введению

ABRAXANE является цитотоксическим препаратом. Следуйте применимым специальным процедурам обращения и утилизации.¹ Рекомендуется использование перчаток. При попадании ABRAXANE (лиофилизированный корж или восстановленная суспензия) на кожу немедленно и тщательно промойте кожу водой с мылом. После местного воздействия паклитаксела возможны покалывание, жжение и покраснение. При попадании ABRAXANE на слизистые оболочки их следует тщательно промыть водой.

ABRAXANE поставляется в виде стерильного лиофилизированного порошка для восстановления перед применением.

Перед восстановлением прочтите все инструкции по приготовлению.

- В асептических условиях восстановите каждый флакон путём введения 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций, USP.
- Медленно вводите 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций, USP, в течение не менее 1 минуты, используя стерильный шприц для направления потока раствора на ВНУТРЕННЮЮ СТЕНКУ ФЛАКОНА.
- НЕ ВВОДИТЕ 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций, USP, непосредственно на лиофилизированный корж, поскольку это приведёт к пенообразованию.
- После завершения введения оставьте флакон стоять не менее 5 минут, чтобы обеспечить надлежащее смачивание лиофилизированного коржа/порошка.
- Осторожно вращайте и/или медленно переворачивайте флакон не менее 2 минут до полного растворения любого коржа/порошка. Избегайте образования пены.
- Если возникает пенообразование или образование комков, оставьте раствор стоять не менее 15 минут до исчезновения пены.

Каждый мл восстановленной лекарственной формы будет содержать 5 мг/мл паклитаксела.

Восстановленная суспензия должна быть молочной и однородной, без видимых частиц. Если видны частицы или осадок, флакон следует снова осторожно перевернуть для обеспечения полного ресуспендирования перед применением. Утилизируйте восстановленную суспензию при наличии преципитатов. Утилизируйте любую неиспользованную часть.

Рассчитайте точный общий объём дозы суспензии 5 мг/мл, необходимый пациенту, и медленно наберите дозируемый объём восстановленной суспензии из флакона(ов) в шприц: объём дозы (мл) = общая доза (мг) / 5 (мг/мл).

Введите соответствующее количество восстановленного ABRAXANE в пустой стерильный пакет для внутривенной инфузии [контейнеры из пластифицированного поливинилхлорида (ПВХ), инфузионный пакет типа ПВХ или не-ПВХ]. Использование специализированных контейнеров для растворов или систем для введения, не содержащих DEHP, не требуется для приготовления или введения инфузий ABRAXANE. Использование медицинских изделий, содержащих силиконовое масло в качестве смазки (т.е. шприцев и инфузионных пакетов), для восстановления и введения ABRAXANE может приводить к образованию белковых тяжелей.

Перед введением визуально осмотрите восстановленную суспензию ABRAXANE в инфузионном пакете. Утилизируйте восстановленную суспензию при наличии белковых тяжелей, твёрдых частиц или изменения цвета.

2.8 Стабильность

Невскрытые флаконы ABRAXANE стабильны до даты, указанной на упаковке, при хранении при температуре от 20 °C до 25 °C (от 68 °F до 77 °F) в оригинальной упаковке. Ни замораживание, ни охлаждение не оказывают неблагоприятного влияния на стабильность препарата.

Стабильность восстановленной суспензии во флаконе

Восстановленный ABRAXANE во флаконе следует использовать немедленно, однако при необходимости его можно хранить в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C (от 36 °F до 46 °F) максимум 24 часа. Если препарат не используется немедленно, каждый флакон с восстановленной суспензией следует снова поместить в оригинальную картонную упаковку для защиты от яркого света. Утилизируйте любую неиспользованную часть.

Стабильность восстановленной суспензии в инфузионном пакете

Суспензию для инфузии, приготовленную в инфузионном пакете в соответствии с рекомендациями, следует использовать немедленно, однако её можно хранить в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C (от 36 °F до 46 °F) и защищать от яркого света максимум 24 часа.

Суммарное время хранения восстановленного ABRAXANE в холодильнике во флаконе и в инфузионном пакете составляет 24 часа. После этого возможно хранение в инфузионном пакете при комнатной температуре (приблизительно 25 °C) и условиях освещения максимум 4 часа.

Утилизируйте любую неиспользованную часть.

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Для суспензии для инъекционного введения, для внутривенного применения: стерильный лиофилизированный порошок от белого до жёлтого цвета, содержащий 100 мг паклитаксела в форме частиц, связанных с альбумином, в однократном флаконе для восстановления.

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ABRAXANE противопоказан пациентам с:

- исходным числом нейтрофилов <1 500 клеток/мм³ [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.1)];
- анамнезом тяжёлых реакций гиперчувствительности к ABRAXANE [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.5)].

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Тяжёлая миелосупрессия

Тяжёлая миелосупрессия (преимущественно нейтропения) является дозозависимой и дозолимитирующей токсичностью ABRAXANE. В клинических исследованиях нейтропения 3-4 степени возникала у 34% пациентов с метастатическим раком молочной железы (МРМЖ), у 47% пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) и у 38% пациентов с раком поджелудочной железы.

Проводите мониторинг тяжёлой нейтропии и тромбоцитопении путём частого выполнения общего анализа крови, включая анализ перед введением в день 1 (при МРМЖ) и в дни 1, 8 и 15 (при НМРЛ и раке поджелудочной железы). Не вводите ABRAXANE пациентам с исходным абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1 500 клеток/мм³ [см. Противопоказания (4)].

В случае тяжёлой нейтропии (<500 клеток/мм³ в течение семи дней или более) во время курса терапии ABRAXANE снизьте дозу ABRAXANE в последующих курсах у пациентов с МРМЖ или НМРЛ.

У пациентов с МРМЖ возобновите лечение циклами ABRAXANE каждые 3 недели после восстановления АЧН до уровня >1 500 клеток/мм³ и восстановления тромбоцитов до уровня >100 000 клеток/мм³.

У пациентов с НМРЛ возобновите лечение, если оно рекомендовано, в окончательно сниженных дозах как еженедельного ABRAXANE, так и карбоплатина каждые 3 недели после восстановления АЧН до не менее 1 500 клеток/мм³ и числа тромбоцитов не менее 100 000 клеток/мм³ в день 1 или до АЧН не менее 500 клеток/мм³ и числа тромбоцитов не менее 50 000 клеток/мм³ в дни 8 или 15 цикла [см. Дозы и способ применения (2.6)].

У пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы удерживайте ABRAXANE и гемцитабин, если АЧН менее 500 клеток/мм³ или тромбоциты менее 50 000 клеток/мм³, и отложите начало следующего цикла, если АЧН менее 1 500 клеток/мм³ или число тромбоцитов менее 100 000 клеток/мм³ в день 1 цикла. Возобновите лечение с соответствующим снижением дозы, если это рекомендовано [см. Дозы и способ применения (2.6)].

5.2 Тяжёлая нейропатия

Сенсорная нейропатия зависит от дозы и режима введения [см. Нежелательные реакции (6.1)]. При развитии сенсорной нейропатии ≥ 3 степени удерживайте лечение ABRAXANE до разрешения до 1 или 2 степени при метастатическом раке молочной железы или до разрешения до ≤ 1 степени при НМРЛ и раке поджелудочной железы, с последующим снижением дозы во всех последующих курсах ABRAXANE [см. Дозы и способ применения (2.6)].

5.3 Сепсис

Сепсис возникал у 5% пациентов с нейтропенией или без неё, получавших ABRAXANE в комбинации с гемцитабином. Обструкция желчных путей или наличие билиарного стента являлись факторами риска тяжёлого или летального сепсиса.

Если у пациента развивается лихорадка (независимо от АЧН), начните лечение антибиотиками широкого спектра действия. При фебрильной нейтропении прервите ABRAXANE и гемцитабин до разрешения лихорадки и АЧН ≥ 1500 , затем возобновите лечение на сниженных уровнях дозы [см. Дозы и способ применения (2.6)].

5.4 Пневмонит

Пневмонит, включая некоторые случаи с летальным исходом, возникал у 4% пациентов, получавших ABRAXANE в комбинации с гемцитабином.

Наблюдайте пациентов на предмет признаков и симптомов пневмонита и прерывайте ABRAXANE и гемцитабин во время оценки подозреваемого пневмонита. После исключения инфекционной этиологии и установления диагноза пневмонита окончательно прекратите лечение ABRAXANE и гемцитабином.

5.5 Тяжёлая гиперчувствительность

Сообщалось о тяжёлых и иногда летальных реакциях гиперчувствительности, включая анафилактические реакции. Не назначайте этот препарат повторно пациентам, у которых возникает тяжёлая реакция гиперчувствительности к ABRAXANE [см. Противопоказания (4)].

Сообщалось о перекрёстной гиперчувствительности между ABRAXANE и другими препаратами таксанов, которая может включать тяжёлые реакции, такие как анафилаксия. Тщательно наблюдайте пациентов с предшествующим анамнезом гиперчувствительности к другим таксанам при начале терапии ABRAXANE.

5.6 Применение у пациентов с нарушением функции печени

Экспозиция и токсичность паклитаксела могут увеличиваться у пациентов с нарушением функции печени. Тщательно наблюдайте пациентов с нарушением функции печени на предмет тяжёлой миелосупрессии.

ABRAXANE не рекомендуется пациентам, у которых общий билирубин $> 5 \times$ ВГН или АСТ $> 10 \times$ ВГН. Кроме того, ABRAXANE не рекомендуется пациентам с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, имеющим умеренное или тяжёлое нарушение функции печени (общий билирубин $> 1,5 \times$ ВГН и АСТ $\leq 10 \times$ ВГН). Уменьшите начальную дозу у пациентов с умеренным или тяжёлым нарушением функции печени [см. Дозы и способ применения (2.5), Применение у отдельных групп пациентов (8.7), Клиническая фармакология (12.3)].

5.7 Альбумин (человеческий)

ABRAXANE содержит альбумин (человеческий), производное человеческой крови. На основании эффективного скрининга доноров и процессов производства продукта он несёт отдалённый риск передачи вирусных заболеваний. Теоретический риск передачи болезни Крейтцфельда-Якоба (CJD) также считается крайне отдалённым. Для альбумина никогда не выявлялись случаи передачи вирусных заболеваний или CJD.

5.8 Эмбриофетальная токсичность

На основании механизма действия и данных у животных ABRAXANE может причинять вред плоду при введении беременной женщине. В исследованиях репродукции у животных введение паклитаксела в форме частиц, связанных с альбумином, крысам во время беременности в дозах ниже максимальной рекомендованной дозы для человека, исходя из площади поверхности тела, вызывало эмбриофетальную токсичность, включая внутриутробную гибель, увеличение резорбций, уменьшение числа живых плодов и пороки развития.

Проинформируйте женщин репродуктивного потенциала о потенциальном риске для плода. Рекомендуйте женщинам репродуктивного потенциала использовать эффективную контрацепцию и избегать наступления беременности во время лечения ABRAXANE и в течение как минимум шести месяцев после последней дозы ABRAXANE [см. Применение у отдельных групп пациентов (8.1, 8.3), Клиническая фармакология (12.1)].

На основании данных генотоксичности и исследований репродукции у животных рекомендуйте пациентам мужского пола с партнёрами репродуктивного потенциала использовать эффективную контрацепцию и избегать зачатия ребёнка во время лечения ABRAXANE и в течение как минимум трёх месяцев после последней дозы ABRAXANE [см. Применение у отдельных групп пациентов (8.1, 8.3), Доклиническая токсикология (13.1)].

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Поскольку клинические исследования проводятся в широко различающихся условиях, частоту нежелательных реакций, наблюдаемую в клинических исследованиях лекарственного препарата, нельзя напрямую сравнивать с частотой в клинических исследованиях другого лекарственного препарата, и она может не отражать частоту, наблюдаемую на практике.

Наиболее частые нежелательные реакции ($\geq 20\%$) при применении ABRAXANE в виде монотерапии при метастатическом раке молочной железы: алопеция, нейтропения, сенсорная нейропатия, изменения ЭКГ, утомляемость/астения, миалгия/артралгия, повышение АСТ, повышение щелочной фосфатазы, анемия, тошнота, инфекции и диарея [см. Нежелательные реакции (6.1)].

Наиболее частые нежелательные реакции ($\geq 20\%$) ABRAXANE в комбинации с карбоплатином при немелкоклеточном раке лёгкого: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, алопеция, периферическая нейропатия, тошнота и утомляемость [см. Нежелательные реакции (6.1)]. Наиболее частые серьёзные нежелательные реакции ABRAXANE в комбинации с карбоплатином при немелкоклеточном раке лёгкого: анемия (4%) и

пневмония (3%). Наиболее частые нежелательные реакции, приводившие к окончательному прекращению ABRAXANE: нейтропения (3%), тромбоцитопения (3%) и периферическая нейропатия (1%). Наиболее частые нежелательные реакции, приводившие к снижению дозы ABRAXANE: нейтропения (24%), тромбоцитопения (13%) и анемия (6%). Наиболее частые нежелательные реакции, приводившие к удержанию или задержке дозирования ABRAXANE: нейтропения (41%), тромбоцитопения (30%) и анемия (16%).

В рандомизированном открытом исследовании ABRAXANE в комбинации с гемцитабином при аденокарциноме поджелудочной железы [см. Клинические исследования (14.3)] наиболее частые (≥20%) выбранные (с частотой на ≥5% выше) нежелательные реакции ABRAXANE: нейтропения, утомляемость, периферическая нейропатия, тошнота, алоpecia, периферические отёки, диарея, пирексия, рвота, снижение аппетита, сыпь и дегидратация [см. Нежелательные реакции (6.1)]. Наиболее частые серьёзные нежелательные реакции ABRAXANE (с частотой на ≥1% выше): пирексия (6%), дегидратация (5%), пневмония (4%) и рвота (4%). Наиболее частые нежелательные реакции, приводившие к окончательному прекращению ABRAXANE: периферическая нейропатия (8%), утомляемость (4%) и тромбоцитопения (2%). Наиболее частые нежелательные реакции, приводившие к снижению дозы ABRAXANE: нейтропения (10%) и периферическая нейропатия (6%). Наиболее частые нежелательные реакции, приводившие к удержанию или задержке дозирования ABRAXANE: нейтропения (16%), тромбоцитопения (12%), утомляемость (8%), периферическая нейропатия (15%), анемия (5%) и диарея (5%).

6.1 Опыт клинических исследований

Метастатический рак молочной железы

Таблица 6 показывает частоту важных нежелательных реакций в рандомизированном сравнительном исследовании у пациентов, получавших либо ABRAXANE в виде монотерапии, либо инъекционный паклитаксел для лечения метастатического рака молочной железы.

Таблица 6: Нежелательные реакции в рандомизированном исследовании метастатического рака молочной железы при режиме каждые 3 недели

Показатель / реакция	ABRAXANE 260 мг/м² за 30 мин (n=229), % пациентов	Инъекционный паклитаксел 175 мг/м² за 3 ч ^a (n=225), % пациентов
Костный мозг		
Нейтропения <2,0 × 10 ⁹ /л	80	82
Нейтропения <0,5 × 10 ⁹ /л	9	22
Тромбоцитопения <100 × 10 ⁹ /л	2	3
Тромбоцитопения <50 × 10 ⁹ /л	<1	<1
Анемия <11 г/дл	33	25
Анемия <8 г/дл	1	<1
Инфекции	24	20
Фебрильная нейтропения	2	1
Нейтропенический сепсис	<1	<1
Кровотечение	2	2
Реакция гиперчувствительности^b		
Все	4	12
Тяжёлые ^c	0	2
Сердечно-сосудистая система		
Изменения жизненно важных показателей во время введения: брадикардия	<1	<1
Изменения жизненно важных показателей во время введения: гипотензия	5	5
Тяжёлые сердечно-сосудистые события ^c	3	4
Изменения ЭКГ		
Все пациенты	60	52
Пациенты с нормальной исходной ЭКГ	35	30
Дыхательная система		
Кашель	7	6
Одышка	12	9
Сенсорная нейропатия		
Любые симптомы	71	56
Тяжёлые симптомы ^c	10	2
Миалгия/артралгия		
Любые симптомы	44	49
Тяжёлые симптомы ^c	8	4
Астения		
Любые симптомы	47	39
Тяжёлые симптомы ^c	8	3
Задержка жидкости/отёк		
Любые симптомы	10	8
Тяжёлые симптомы ^c	0	<1
Желудочно-кишечный тракт		
Тошнота — любые симптомы	30	22
Тошнота — тяжёлые симптомы ^c	3	<1
Рвота — любые симптомы	18	10
Рвота — тяжёлые симптомы ^c	4	1
Диарея — любые симптомы	27	15
Диарея — тяжёлые симптомы ^c	<1	1
Мукозит — любые симптомы	7	6
Мукозит — тяжёлые симптомы ^c	<1	0
Алоpecia	90	94
Печень (пациенты с нормальными исходными показателями)		
Повышение билирубина	7	7

Показатель / реакция	ABRAXANE 260 мг/м² за 30 мин (n=229), % пациентов	Инъекционный паклитаксел 175 мг/м² за 3 ч ^a (n=225), % пациентов
Повышение щелочной фосфатазы	36	31
Повышение АСТ (SGOT)	39	32
Реакция в месте инъекции	<1	1

^a Пациенты, получавшие инъекционный паклитаксел, получали премедикацию.

^b Включает связанные с лечением события, относящиеся к гиперчувствительности (например, приливы, одышка, боль в груди, гипотензия), которые начинались в день дозирования.

^c Тяжёлые события определяются как токсичность не менее 3 степени.

Другие нежелательные реакции

Гематологические нарушения

Нейтропения была дозозависимой и обратимой. Среди пациентов с метастатическим раком молочной железы в рандомизированном исследовании число нейтрофилов снижалось ниже 500 клеток/мм³ (4 степень) у 9% пациентов, получавших дозу 260 мг/м², по сравнению с 22% пациентов, получавших инъекционный паклитаксел в дозе 175 мг/м². Панцитопения наблюдалась в клинических исследованиях.

Инфекции

Инфекционные эпизоды были зарегистрированы у 24% пациентов, получавших ABRAXANE. Оральный кандидоз, инфекции дыхательных путей и пневмония были наиболее часто регистрируемыми инфекционными осложнениями.

Реакции гиперчувствительности (РГЧ)

РГЧ 1 или 2 степени возникали в день введения ABRAXANE и включали одышку (1%), а также приливы, гипотензию, боль в груди и аритмию (все <1%). Применение ABRAXANE у пациентов, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к инъекционному паклитакселу или человеческому альбумину, не изучалось.

Сердечно-сосудистая система

Гипотензия во время 30-минутной инфузии возникала у 5% пациентов. Брадикардия во время 30-минутной инфузии возникала у <1% пациентов. Эти изменения жизненно важных показателей чаще всего не вызывали симптомов и не требовали ни специфической терапии, ни прекращения лечения.

Тяжёлые сердечно-сосудистые события, возможно связанные с монотерапией ABRAXANE, возникали приблизительно у 3% пациентов. Эти события включали ишемию/инфаркт миокарда, боль в груди, остановку сердца, суправентрикулярную тахикардию, отёк, тромбоз, лёгочную тромбоэмболию, эмболию лёгочной артерии и гипертензию. Сообщалось о случаях цереброваскулярных атак (инсультов) и транзиторных ишемических атак.

Отклонения на электрокардиограмме (ЭКГ) были распространены у пациентов на исходном уровне. Отклонения ЭКГ в исследовании обычно не приводили к симптомам, не ограничивали дозу и не требовали вмешательства. Отклонения ЭКГ отмечались у 60% пациентов. Среди пациентов с нормальной ЭКГ до включения в исследование у 35% всех пациентов во время исследования развилась патологическая запись. Наиболее часто регистрируемыми изменениями ЭКГ были неспецифические нарушения реполяризации, синусовая брадикардия и синусовая тахикардия.

Дыхательная система

После лечения ABRAXANE сообщалось об одышке (12%), кашле (7%) и пневмотораксе (<1%).

Неврологические нарушения

Частота и тяжесть сенсорной нейропатии увеличивались с кумулятивной дозой. Сенсорная нейропатия была причиной прекращения ABRAXANE у 7/229 (3%) пациентов. У двадцати четырёх пациентов (10%), получавших ABRAXANE, развилась периферическая нейропатия 3 степени; из этих пациентов у 14 было документировано улучшение через медиану 22 дня; 10 пациентов возобновили лечение сниженной дозой ABRAXANE, а 2 прекратили лечение из-за периферической нейропатии. Из 10 пациентов без документированного улучшения 4 прекратили участие в исследовании из-за периферической нейропатии.

Сенсорные нейропатии 4 степени не регистрировались. В любой из групп контролируемого исследования наблюдался только один случай моторной нейропатии (2 степень).

Нарушения зрения

Офтальмологические/зрительные нарушения возникали у 13% всех пациентов (n=366), получавших ABRAXANE, и у 1% были тяжёлыми. Тяжёлые случаи (кератит и затуманивание зрения) были зарегистрированы у пациентов, получавших дозы выше рекомендованных (300 или 375 мг/м²). Эти эффекты в целом были обратимыми.

Артралгия/миалгия

Симптомы обычно были преходящими, возникали через два или три дня после введения ABRAXANE и разрешались в течение нескольких дней.

Печень

Повышения ГГТ 3 или 4 степени были зарегистрированы у 14% пациентов, получавших ABRAXANE, и у 10% пациентов, получавших инъекционный паклитаксел в рандомизированном исследовании.

Почки

В целом у 11% пациентов отмечалось повышение креатинина, у 1% — тяжёлое. Ни прекращение лечения, ни снижение дозы, ни задержки дозы не были вызваны почечной токсичностью.

Другие клинические события

Сообщалось об изменениях ногтей (изменения пигментации или изменение цвета ногтевого ложа). Отёк возникал у 10% пациентов; у пациентов не было тяжёлого отёка. Также сообщалось о дегидратации и пирексии.

Немелкоклеточный рак лёгкого

Нежелательные реакции оценивались у 514 пациентов, получавших ABRAXANE/карбоплатин, и 524 пациентов, получавших инъекционный паклитаксел/карбоплатин, в качестве системной терапии первой линии местнораспространённого (стадия IIIB) или метастатического (IV) немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании. ABRAXANE вводили внутривенной инфузией в течение 30 минут в дозе 100 мг/м² в дни 1, 8 и 15 каждого 21-дневного цикла. Инъекционный паклитаксел вводили внутривенной инфузией в течение 3 часов в дозе 200 мг/м² после премедикации. В обеих группах лечения карбоплатин в дозе AUC = 6 мг•мин/мл вводили внутривенно в день 1 каждого 21-дневного цикла после завершения инфузии ABRAXANE/паклитаксела.

Различия в дозе и режиме паклитаксела между двумя группами ограничивают прямое сравнение нежелательных реакций, зависящих от дозы и режима. Среди пациентов, подлежащих оценке нежелательных реакций, медиана возраста составляла 60 лет, 75% были мужчинами, 81% — белыми, у 49% была аденокарцинома, у 43% — плоскоклеточный рак лёгкого, у 76% статус ECOG PS был 1. Пациенты в обеих группах лечения получили медиану 6 циклов лечения.

Следующие частые (частота ≥10%) нежелательные реакции наблюдались с аналогичной частотой у пациентов, получавших ABRAXANE плюс карбоплатин, и у пациентов, получавших инъекционный паклитаксел плюс карбоплатин: алопеция 56%, тошнота 27%, утомляемость 25%, снижение аппетита 17%, астения 16%, запор 16%, диарея 15%, рвота 12%, одышка 12% и сыпь 10% (показатели частоты приведены для группы лечения ABRAXANE плюс карбоплатин).

Таблица 7 предоставляет частоту и тяжесть лабораторно выявленных отклонений, которые возникали с различием ≥5% для всех степеней (1-4) или ≥2% для токсичности 3-4 степени между пациентами, получавшими ABRAXANE плюс карбоплатин, и пациентами, получавшими инъекционный паклитаксел плюс карбоплатин.

Таблица 7: Выбранные гематологические лабораторно выявленные отклонения с различием ≥5% для степеней (1-4) или ≥2% для токсичности 3-4 степени между группами лечения

Отклонение	ABRAXANE (100 мг/м ² еженедельно) + карбоплатин: степени 1-4 (%)	ABRAXANE + карбоплатин: степень 3-4 (%)	Инъекционный паклитаксел (200 мг/м ² каждые 3 недели) + карбоплатин: степени 1-4 (%)	Инъекционный паклитаксел + карбоплатин: степень 3-4 (%)
Анемия ^{1,2}	98	28	91	7
Нейтропения ^{1,3}	85	47	83	58
Тромбоцитопения ^{1,3}	68	18	55	9

¹ Оценены 508 пациентов в группе ABRAXANE/карбоплатин.

² Оценены 514 пациентов в группе инъекционный паклитаксел/карбоплатин.

³ Оценены 513 пациентов в группе инъекционный паклитаксел/карбоплатин.

Таблица 8 предоставляет частоту и тяжесть нежелательных реакций, которые возникали с различием ≥5% для всех степеней (1-4) или ≥2% для 3-4 степени между любой из групп лечения у 514 пациентов, получавших ABRAXANE плюс карбоплатин, по сравнению с 524 пациентами, получавшими инъекционный паклитаксел плюс карбоплатин.

Таблица 8: Выбранные нежелательные реакции с различием ≥5% для токсичности всех степеней или ≥2% для токсичности 3-4 степени между группами лечения

Класс систем и органов	Нежелательная реакция	ABRAXANE (100 мг/м ² еженедельно) + карбоплатин (N=514), степень 1-4 (%)	ABRAXANE + карбоплатин, степень 3-4 (%)	Инъекционный паклитаксел (200 мг/м ² каждые 3 недели) + карбоплатин (N=524), степени 1-4 (%)	Инъекционный паклитаксел + карбоплатин, степень 3-4 (%)
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая нейропатия ^a	48	3	64	12
Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферический отёк	10	0	4	<1
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения	Эпистаксис	7	0	2	0
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия	13	<1	25	2
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Миалгия	10	<1	19	2

^a Периферическая нейропатия определяется по SMQ MedDRA версии 14.0 «нейропатия» (широкий объём).

В группе лечения ABRAXANE плюс карбоплатин у 17/514 (3%) пациентов развилась периферическая нейропатия 3 степени, и ни у одного пациента не развилась периферическая нейропатия 4 степени. Нейропатия 3 степени улучшилась до 1 степени или разрешилась у 10/17 пациентов (59%) после прерывания или прекращения ABRAXANE.

Аденокарцинома поджелудочной железы

Нежелательные реакции оценивались у 421 пациента, получавшего ABRAXANE плюс гемцитабин, и 402 пациентов, получавших гемцитабин в качестве системной терапии первой линии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы в многоцентровом, международном, рандомизированном, контролируемом, открытом исследовании. Пациенты получали лечение с медианной продолжительностью 3,9 месяца в группе ABRAXANE/гемцитабин и 2,8 месяца в группе гемцитабина. В пролеченной популяции медианная относительная интенсивность дозы гемцитабина составляла 75% в группе ABRAXANE/гемцитабин и 85% в группе гемцитабина. Медианная относительная интенсивность дозы ABRAXANE составляла 81%.

Таблица 9 предоставляет частоту и тяжесть лабораторно выявленных отклонений, которые возникали с более высокой частотой для токсичности степеней 1-4 (≥5%) или 3-4 степени (≥2%) у пациентов, получавших ABRAXANE плюс гемцитабин.

Таблица 9: Выбранные гематологические лабораторно выявленные отклонения с более высокой частотой (≥5% для событий степеней 1-4 или ≥2% для событий степеней 3-4) в группе ABRAXANE/гемцитабин

Отклонение	ABRAXANE (125 мг/м²)/гемцитабин: степени 1-4 (%)	ABRAXANE/гемцитабин: степени 3-4 (%)	Гемцитабин: степени 1-4 (%)	Гемцитабин: степени 3-4 (%)
Нейтропения ^{a, b}	73	38	58	27
Тромбоцитопения ^{c, d}	74	13	70	9

^a Оценены 405 пациентов в группе ABRAXANE/гемцитабин.

^b Оценены 388 пациентов в группе гемцитабина.

^c Оценены 404 пациента в группе ABRAXANE/гемцитабин.

^d Факторы роста нейтрофилов назначались 26% пациентов в группе ABRAXANE/гемцитабин.

Таблица 10 предоставляет частоту и тяжесть нежелательных реакций, которые возникали с различием ≥5% для всех степеней или ≥2% для 3 степени или выше в группе ABRAXANE плюс гемцитабин по сравнению с группой гемцитабина.

Таблица 10: Выбранные нежелательные реакции с более высокой частотой (≥5% для токсичности всех степеней или ≥2% для токсичности 3 степени или выше) в группе ABRAXANE/гемцитабин						
Класс систем и органов	Нежелательная реакция	ABRAXANE (125 мг/м²) и гемцитабин (N=421): все степени	ABRAXANE и гемцитабин: степень 3 или выше	Гемцитабин (N=402): все степени	Гемцитабин: степень 3 или выше	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	248 (59%)	77 (18%)	183 (46%)	37 (9%)	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферический отёк	194 (46%)	13 (3%)	122 (30%)	12 (3%)	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Пирексия	171 (41%)	12 (3%)	114 (28%)	4 (1%)	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	79 (19%)	29 (7%)	54 (13%)	17 (4%)	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Мукозит	42 (10%)	6 (1%)	16 (4%)	1 (<1%)	
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	228 (54%)	27 (6%)	192 (48%)	14 (3%)	
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	184 (44%)	26 (6%)	95 (24%)	6 (1%)	
Желудочно-кишечные нарушения	Рвота	151 (36%)	25 (6%)	113 (28%)	15 (4%)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	212 (50%)	6 (1%)	21 (5%)	0	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	128 (30%)	8 (2%)	45 (11%)	2 (<1%)	
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая нейропатия ^a	227 (54%)	70 (17%)	51 (13%)	3 (1%)	
Нарушения со стороны нервной системы	Дисгевзия	68 (16%)	0	33 (8%)	0	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	60 (14%)	1 (<1%)	38 (9%)	1 (<1%)	
Нарушения обмена веществ и питания	Снижение аппетита	152 (36%)	23 (5%)	104 (26%)	8 (2%)	
Нарушения обмена веществ и питания	Дегидратация	87 (21%)	31 (7%)	45 (11%)	10 (2%)	
Нарушения обмена веществ и питания	Гипокалиемия	52 (12%)	18 (4%)	28 (7%)	6 (1%)	
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения	Кашель	72 (17%)	0	30 (7%)	0	
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения	Эпистаксис	64 (15%)	1 (<1%)	14 (3%)	1 (<1%)	
Инфекции и инвазии	Инфекции мочевыводящих путей ^b	47 (11%)	10 (2%)	20 (5%)	1 (<1%)	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в конечности	48 (11%)	3 (1%)	24 (6%)	3 (1%)	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия	47 (11%)	3 (1%)	13 (3%)	1 (<1%)	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Миалгия	44 (10%)	4 (1%)	15 (4%)	0	
Психические нарушения	Депрессия	51 (12%)	1 (<1%)	24 (6%)	0	

^a Периферическая нейропатия определяется по стандартному запросу MedDRA версии 15.0 «нейропатия» (широкий объём).

^b Инфекции мочевыводящих путей включают предпочтительные термины: инфекция мочевыводящих путей, цистит, уросепсис, бактериальная инфекция мочевыводящих путей и энтерококковая инфекция мочевыводящих путей.

Дополнительные клинически значимые нежелательные реакции, которые были зарегистрированы у <10% пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, получавших ABRAXANE/гемцитабин, включали:

Инфекции и инвазии: оральный кандидоз, пневмония

Сосудистые нарушения: гипертензия

Кардиальные нарушения: тахикардия, застойная сердечная недостаточность

Нарушения со стороны глаз: кистозный макулярный отёк

Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия 3 степени возникла у 17% пациентов, получавших ABRAXANE/гемцитабин, по сравнению с 1% пациентов, получавших только гемцитабин; ни у одного пациента не развилась периферическая нейропатия 4 степени. Медиана времени до первого возникновения периферической нейропатии 3 степени в группе ABRAXANE составляла 140 дней. После приостановки дозирования

ABRAXANE медиана времени до улучшения периферической нейропатии с 3 степени до ≤ 1 степени составляла 29 дней. Среди пациентов, получавших ABRAXANE, с периферической нейропатией 3 степени 44% возобновили ABRAXANE в сниженной дозе.

Сепсис

Сепсис возникал у 5% пациентов, получавших ABRAXANE/гемцитабин, по сравнению с 2% пациентов, получавших только гемцитабин. Сепсис возникал как у пациентов с нейтропенией, так и без неё. Факторы риска сепсиса включали билиарную обструкцию или наличие билиарного стента.

Пневмонит

Пневмонит возникал у 4% пациентов, получавших ABRAXANE/гемцитабин, по сравнению с 1% пациентов, получавших только гемцитабин. Двое из 17 пациентов в группе ABRAXANE с пневмонитом умерли.

6 . 2 Пострегистрационный опыт

Следующие нежелательные реакции были выявлены во время применения ABRAXANE после регистрации или при применении инъекционного паклитаксела и могут ожидать при применении ABRAXANE. Поскольку эти реакции сообщаются добровольно из популяции неопределённого размера, не всегда возможно надёжно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с воздействием препарата.

Реакции гиперчувствительности

Тяжёлые и иногда летальные реакции гиперчувствительности. Сообщалось о перекрёстной гиперчувствительности между ABRAXANE и другими препаратами таксанов.

Сердечно-сосудистая система

Застойная сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка и атриовентрикулярная блокада. Большинство пациентов ранее подвергались воздействию кардиотоксичных препаратов, таких как антрациклины, или имели исходный кардиологический анамнез.

Дыхательная система

Пневмонит, интерстициальная пневмония и лёгочная эмболия.

Лучевой пневмонит у пациентов, получающих сопутствующую лучевую терапию.

При применении инъекционного паклитаксела сообщалось о фиброзе лёгких.

Неврологические нарушения

Параличи черепных нервов и парез голосовых связок, а также автономная нейропатия, приводящая к паралитической кишечной непроходимости.

Нарушения зрения

Снижение остроты зрения вследствие кистозного макулярного отёка (КМО). После прекращения лечения КМО может улучшиться, а острота зрения может вернуться к исходному уровню. Патологические зрительные вызванные потенциалы у пациентов, получавших инъекционный паклитаксел, указывают на стойкое повреждение зрительного нерва.

Печень

Некроз печени и печёночная энцефалопатия, приводившие к смерти у пациентов, получавших инъекционный паклитаксел.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)

Кишечная непроходимость, перфорация кишечника, панкреатит и ишемический колит. У пациентов, получавших инъекционный паклитаксел, нейтропенический энтероколит (тифлит), несмотря на совместное применение Г-КСФ, отдельно и в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами.

Реакция в месте инъекции

Экстравазация. Тщательно контролируйте место инфузии ABRAXANE на предмет возможной инфильтрации во время введения препарата [см. Дозировка и способ применения (2.1)].

При применении инъекционного паклитаксела сообщалось о тяжёлых событиях, таких как флебит, целлюлит, индурация, некроз и фиброз. В некоторых случаях начало реакции в месте инъекции происходило во время длительной инфузии или было отсрочено до десяти дней. Сообщалось о рецидиве кожных реакций в месте предыдущей экстравазации после введения инъекционного паклитаксела в другое место.

Метаболические и нутритивные нарушения

Синдром лизиса опухоли

Другие клинические события

Кожные реакции, включая генерализованную или макулопапулёзную сыпь, эритему и зуд.

Реакции фоточувствительности, феномен радиационной памяти, склеродермия и у некоторых пациентов, ранее подвергавшихся воздействию капецитабина, сообщения о ладонно-подошвенной эритродизестезии. Сообщалось о синдроме Стивенса-Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе.

При применении инъекционного паклитаксела сообщалось о конъюнктивите, целлюлите и повышенном слезотечении.

Случайное воздействие

При ингаляции паклитаксела сообщалось об одышке, боли в груди, жжении в глазах, боли в горле и тошноте.

После местного воздействия сообщалось о покалывании, жжении и покраснении.

7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Метаболизм паклитаксела катализируется CYP2C8 и CYP3A4. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ABRAXANE с лекарственными средствами, которые, как известно, ингибируют или индуцируют CYP2C8 или CYP3A4.

8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОТДЕЛЬНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

8 . 1 Беременность

Резюме риска

На основании механизма действия и данных, полученных у животных, ABRAXANE может причинить вред плоду при применении у беременной женщины [см. Клиническая фармакология (12.1)]. Доступные данные по применению ABRAXANE у беременных женщин, позволяющие оценить связанный с препаратом риск, отсутствуют.

В исследованиях репродукции у животных введение паклитаксела, сформулированного в виде частиц, связанных с альбумином, беременным крысам в период органогенеза приводило к эмбриофетальной токсичности при дозах приблизительно 2% от суточной максимальной рекомендованной дозы для человека в пересчёте на мг/м² (см. Данные). Информировать женщин репродуктивного потенциала о потенциальном риске для плода.

Фоновая частота крупных врождённых пороков развития и выкидыша неизвестна для указанной популяции. В общей популяции США предполагаемый фоновый риск крупных врождённых пороков развития и выкидыша при клинически распознанных беременностях составляет 2-4% и 15-20% соответственно.

Данные

Данные у животных

В исследованиях эмбриофетального развития внутривенное введение паклитаксела, сформулированного в виде частиц, связанных с альбумином, крысам во время беременности, в дни гестации 7-17, в дозах 6 мг/м² (приблизительно 2% от суточной максимальной рекомендованной дозы для человека в пересчёте на мг/м²), вызывало эмбриофетальную токсичность, на что указывали внутриутробная смертность, увеличение резорбций (до 5-кратного), снижение числа помётов и живых плодов, снижение массы тела плода и увеличение аномалий плода. Аномалии плода включали пороки развития мягких тканей и скелета, такие как выпячивание глаз, складчатая сетчатка, микрофтальмия и расширение желудочков головного мозга.

8 . 2 Лактация

Резюме риска

Данные о наличии паклитаксела в грудном молоке человека, его влиянии на ребёнка, находящегося на грудном вскармливании, или на выработку молока отсутствуют. В исследованиях на животных паклитаксел и/или его метаболиты выделялись в молоко лактирующих крыс (см. Данные). В связи с потенциальной возможностью серьёзных нежелательных реакций у ребёнка, находящегося на грудном вскармливании, вследствие ABRAXANE, рекомендуйте кормящим женщинам не кормить грудью во время лечения ABRAXANE и в течение двух недель после последней дозы.

Данные

Данные у животных

После внутривенного введения меченого радиоактивным изотопом паклитаксела крысам на 9-10 дни после родов концентрации радиоактивности в молоке были выше, чем в плазме, и снижались параллельно концентрациям в плазме.

8 . 3 Женщины и мужчины репродуктивного потенциала

На основании исследований на животных и механизма действия ABRAXANE может причинить вред плоду при применении у беременной женщины [см. Применение в отдельных популяциях (8.1)].

Тестирование на беременность

Проверьте статус беременности у женщин репродуктивного потенциала до начала лечения ABRAXANE.

Контрацепция

Женщины

Рекомендуйте женщинам репродуктивного потенциала использовать эффективную контрацепцию и избегать беременности во время лечения ABRAXANE и в течение как минимум шести месяцев после последней дозы ABRAXANE.

Мужчины

На основании данных генетической токсичности и исследований репродукции у животных, рекомендуем мужчинам, имеющим партнёра репродуктивного потенциала, использовать эффективную контрацепцию и избегать зачатия ребёнка во время лечения ABRAXANE и в течение как минимум трёх месяцев после последней дозы ABRAXANE [см. Применение в отдельных популяциях (8.1) и Доклиническая токсикология (13.1)].

Бесплодие

Женщины и мужчины

На основании данных, полученных у животных, ABRAXANE может нарушать фертильность у женщин и мужчин репродуктивного потенциала [см. Доклиническая токсикология (13.1)].

8 . 4 Применение у детей

Безопасность и эффективность у пациентов детского возраста не установлены. Фармакокинетика, безопасность и противоопухолевая активность ABRAXANE оценивались в открытом исследовании с эскалацией дозы и расширением дозы (NCT01962103) у 96 пациентов детского возраста в возрасте от 1,4 до <17 лет с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями детского возраста. Максимально переносимая доза (МПД), нормализованная по площади поверхности тела (ППТ), была ниже у пациентов детского возраста по сравнению со взрослыми. Новых сигналов безопасности у пациентов детского возраста в этих исследованиях не наблюдалось.

Экспозиции связанных с белком частиц паклитаксела, нормализованные по дозе, были выше у 96 пациентов детского возраста (в возрасте от 1,4 до <17 лет) по сравнению со взрослыми.

8 . 5 Применение у пожилых пациентов

Из 229 пациентов в рандомизированном исследовании, получавших ABRAXANE для лечения метастатического рака молочной железы, 13% были в возрасте не менее 65 лет и <2% были в возрасте 75 лет или старше. Это исследование ABRAXANE не включало достаточного числа пациентов с метастатическим раком молочной железы в возрасте 65 лет и старше, чтобы определить, отвечают ли они на лечение иначе, чем более молодые пациенты.

Последующий объединённый анализ был проведён у 981 пациента, получавшего монотерапию ABRAXANE при метастатическом раке молочной железы, из которых 15% были в возрасте 65 лет или старше и 2% были в возрасте 75 лет или старше. Более высокая частота эпистаксиса, диареи, дегидратации, утомляемости и периферического отёка была обнаружена у пациентов в возрасте 65 лет или старше.

Из 514 пациентов в рандомизированном исследовании, получавших ABRAXANE и карбоплатин в качестве терапии первой линии немелкоклеточного рака лёгкого, 31% были в возрасте 65 лет или старше и 3,5% были в возрасте 75 лет или старше. Миелосупрессия, периферическая нейропатия и артралгия были более частыми у пациентов 65 лет или старше по сравнению с пациентами моложе 65 лет. Общих различий в эффективности, измеренной по частоте ответа, между пациентами 65 лет или старше и пациентами моложе 65 лет не наблюдалось.

Из 431 пациента в рандомизированном исследовании, получавшего ABRAXANE и гемцитабин в качестве терапии первой линии аденокарциномы поджелудочной железы, 41% были в возрасте 65 лет или старше и 10% были в возрасте 75 лет или старше. Общих различий в эффективности между пациентами в возрасте 65 лет или старше и более молодыми пациентами не наблюдалось. Диарея, снижение аппетита, дегидратация и эпистаксис были более частыми у пациентов 65 лет или старше по сравнению с пациентами моложе 65 лет. Клинические исследования ABRAXANE не включали достаточного числа пациентов с раком поджелудочной железы в возрасте 75 лет и старше, чтобы определить, отвечают ли они иначе, чем более молодые пациенты.

8 . 6 Почечная недостаточность

Коррекция начальной дозы ABRAXANE не требуется у пациентов с лёгкой или умеренной почечной недостаточностью (расчётный клиренс креатинина 30 до <90 мл/мин) [см. Клиническая фармакология (12.3)]. Данных недостаточно для предоставления рекомендаций по дозированию у пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью или терминальной стадией заболевания почек (расчётный клиренс креатинина <30 мл/мин).

8 . 7 Печёночная недостаточность

Коррекция начальной дозы ABRAXANE не требуется у пациентов с лёгкой печёночной недостаточностью (общий билирубин >ВГН и ≤1,5 × ВГН и аспаратаминотрансфераза [АСТ] ≤10 × ВГН). Снижайте начальную дозу ABRAXANE у пациентов с умеренной или тяжёлой печёночной недостаточностью [см. Дозировка и способ применения (2.5) и Клиническая фармакология (12.3)]. ABRAXANE не рекомендуется применять у пациентов с общим билирубином >5 × ВГН или АСТ >10 × ВГН [см. Дозировка и способ применения (2.5), Предупреждения и меры предосторожности (5.6) и Клиническая фармакология (12.3)]. ABRAXANE не рекомендуется применять у пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, имеющих умеренную или тяжёлую печёночную недостаточность [см. Дозировка и способ применения (2.5)].

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Известный антидот при передозировке ABRAXANE отсутствует. Основные ожидаемые осложнения передозировки будут включать угнетение костного мозга, сенсорную нейротоксичность и мукозит.

11 ОПИСАНИЕ

ABRAXANE для инъекционной суспензии (частицы паклитаксела, связанные с белком, для инъекционной суспензии) (связанные с альбумином) представляет собой паклитаксел, сформулированный в виде наночастиц, связанных с альбумином, со средним размером частиц приблизительно 130 нанометров. Паклитаксел находится в частицах в некристаллическом, аморфном состоянии. Паклитаксел является ингибитором микротрубочек. Химическое название паклитаксела: 5β,20-эпокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гексагидрокситакс-11-ен-9-он 4,10-диацетат 2-бензоат 13-эфир с (2R,3S)-N-бензоил-3-фенилизосерином. Эмпирическая формула C₄₇H₅₁NO₁₄, молекулярная масса 853,91. Паклитаксел имеет следующую структурную формулу:

О
О
N
Н
О
О
О
ОН
ОН
НО
ВzO
AcO
AcO

Паклитаксел представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок. Он является высоколипофильным, нерастворимым в воде и плавится приблизительно при 216°C-217°C.

ABRAXANE поставляется в виде белого или жёлтого стерильного лиофилизированного порошка для восстановления 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций, USP, перед внутривенной инфузией. Каждый однодозовый флакон содержит 100 мг паклитаксела (связанного с человеческим альбумином) и приблизительно 900 мг человеческого альбумина (содержащего каприлат натрия и ацетилтриптофанат натрия). Каждый миллилитр (мл) восстановленной суспензии содержит 5 мг паклитаксела, сформулированного в виде частиц, связанных с альбумином. ABRAXANE не содержит растворителей.

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12 . 1 Механизм действия

ABRAXANE является ингибитором микротрубочек, который способствует сборке микротрубочек из димеров тубулина и стабилизирует микротрубочки, предотвращая деполимеризацию. Эта стабильность приводит к ингибированию нормальной динамической реорганизации сети микротрубочек, необходимой для жизненно важных интерфазных и митотических клеточных функций. Паклитаксел индуцирует аномальные массивы или «пучки» микротрубочек на протяжении клеточного цикла и множественные астеры микротрубочек во время митоза.

12 . 3 Фармакокинетика

Фармакокинетика общего паклитаксела после 30- и 180-минутных инфузий ABRAXANE при уровнях доз 80-375 мг/м² (0,31-1,15 раза максимальной утверждённой рекомендованной дозы) была определена в клинических исследованиях. Уровни дозы в мг/м² относятся к мг паклитаксела в ABRAXANE. После внутривенного введения ABRAXANE пациентам с солидными опухолями концентрации паклитаксела в плазме снижались двухфазно, причём начальное быстрое снижение представляло распределение в периферический компартмент, а более медленная вторая фаза представляла элиминацию препарата.

После инфузии ABRAXANE паклитаксел демонстрировал линейную экспозицию препарата (AUC) в диапазоне клинических доз от 80 до 300 мг/м² (0,31-1,15 раза максимальной утверждённой рекомендованной дозы). Фармакокинетика паклитаксела в ABRAXANE не зависела от продолжительности внутривенного введения.

Фармакокинетические данные ABRAXANE 260 мг/м², введённого в течение 30-минутной инфузии, сравнивали с фармакокинетикой инъекционного паклитаксела 175 мг/м², введённого в течение 3-часовой инфузии. Клиренс был выше (43%), а объём распределения был выше (53%) для ABRAXANE, чем для инъекционного паклитаксела. Различий в терминальном периоде полувыведения не было.

Распределение

После введения ABRAXANE пациентам с солидными опухолями паклитаксел равномерно распределяется в клетки крови и плазму и в высокой степени связывается с белками плазмы (94%). Общий объём распределения составляет приблизительно 1741 л; большой объём распределения указывает на обширное внесосудистое распределение и/или связывание паклитаксела с тканями.

В исследовании сравнения у одного и того же пациента фракция несвязанного паклитаксела в плазме была значительно выше при применении ABRAXANE (6,2%), чем при применении паклитаксела на основе растворителя (2,3%). Это способствует значительно более высокой экспозиции несвязанного паклитаксела при применении ABRAXANE по сравнению с паклитакселом на основе растворителя при сопоставимой общей экспозиции. Исследования *in vitro* связывания с белками сыворотки человека с использованием концентраций паклитаксела от 0,1 до 50 мкг/мл показали, что присутствие циметидина, ранитидина, дексаметазона или дифенгидрамина не влияло на связывание паклитаксела с белками.

Элиминация

В диапазоне клинических доз от 80 до 300 мг/м² (0,31-1,15 раза максимальной утверждённой рекомендованной дозы) средний общий клиренс паклитаксела составляет от 13 до 30 л/ч/м², а средний терминальный период полувыведения составляет от 13 до 27 часов.

Метаболизм

Исследования *in vitro* с микросомами печени человека и срезами ткани показали, что паклитаксел в ABRAXANE метаболизируется преимущественно до 6α-гидроксипаклитаксела посредством CYP2C8; и до двух минорных метаболитов, 3'-гидроксипаклитаксела и 6α, 3'-р-дигидроксипаклитаксела, посредством CYP3A4. *In vitro* метаболизм паклитаксела до 6α-гидроксипаклитаксела ингибировался рядом средств (кетоконазол, верапамил, диазепам, хинидин, дексаметазон, циклоспорин, тенипозид, этопозид и винкристин), но использованные концентрации превышали концентрации, обнаруживаемые *in vivo* после обычных терапевтических доз. Тестостерон, 17α-этинилэстрадиол, ретиноевая кислота и кверцетин, специфический ингибитор CYP2C8, также ингибировали образование 6α-гидроксипаклитаксела *in vitro*. Фармакокинетика паклитаксела также может изменяться *in vivo* в результате взаимодействий с соединениями, которые являются субстратами, индукторами или ингибиторами CYP2C8 и/или CYP3A4 [см. Лекарственные взаимодействия (7)].

Экскреция

После 30-минутной инфузии доз ABAXANE 260 мг/м² средние значения кумулятивного выведения неизменённого препарата с мочой (4%) указывали на обширный внепочечный клиренс. Менее 1% общей введённой дозы выводилось с мочой в виде метаболитов 6α-гидроксипаклитаксела и 3'-p-гидроксипаклитаксела. Фекальная экскреция составляла приблизительно 20% общей введённой дозы.

Отдельные популяции

Клинически значимых различий фармакокинетики паклитаксела в ABAXANE не наблюдалось в зависимости от массы тела (40-143 кг), площади поверхности тела (1,3-2,4 м²), пола, расы (азиаты по сравнению с белыми), возраста (24-85 лет), типа солидных опухолей, лёгкой или умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина 30 до <90 мл/мин) и лёгкой печёночной недостаточности (общий билирубин >1 до ≤1,5 × ВГН и АСТ ≤10 × ВГН).

У пациентов с умеренной (общий билирубин >1,5 до 3 × ВГН и АСТ ≤10 × ВГН) или тяжёлой (общий билирубин >3 до 5 × ВГН) печёночной недостаточностью наблюдалось снижение максимальной скорости элиминации паклитаксела на 22-26% и приблизительно 20% увеличение средней AUC паклитаксела по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (общий билирубин ≤ВГН и АСТ ≤ВГН) [см. Дозировка и способ применения (2.5) и Применение в отдельных популяциях (8.7)].

Влияние тяжёлой почечной недостаточности или терминальной стадии заболевания почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) на фармакокинетику паклитаксела в ABAXANE неизвестно.

Исследования лекарственных взаимодействий

Карбоплатин: введение карбоплатина непосредственно после завершения инфузии ABAXANE пациентам с НМРЛ не вызывало клинически значимых изменений экспозиции паклитаксела. Наблюдаемая средняя AUC_{inf} свободного карбоплатина была приблизительно на 23% выше целевого значения (6 мин*мг/мл), но его средний период полувыведения и клиренс соответствовали значениям, сообщавшимся при отсутствии паклитаксела.

13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности

Канцерогенный потенциал ABAXANE не изучался.

Паклитаксел был кластогенным in vitro (хромосомные аберрации в лимфоцитах человека) и in vivo (микроядерный тест у мышей). Паклитаксел не был мутагенным в тесте Эймса или в анализе генных мутаций CHO/HGPRT.

Введение паклитаксела, сформулированного в виде частиц, связанных с альбумином, самцам крыс в дозе 42 мг/м² еженедельно (приблизительно 16% от суточной максимальной рекомендованной экспозиции для человека в пересчёте на площадь поверхности тела) в течение 11 недель до спаривания с нелечеными самками крыс приводило к значительному снижению фертильности, сопровождавшемуся снижением частоты беременности и повышенной потерей эмбрионов у спаренных самок. Доза 42 мг/м² также снижала массу мужских репродуктивных органов, способность к спариванию и продукцию спермы. Атрофия/дегенерация яичек наблюдалась в токсикологических исследованиях однократной дозы у животных, которым вводили паклитаксел, сформулированный в виде частиц, связанных с альбумином, в дозах ниже рекомендованной дозы для человека; дозы составляли 54 мг/м² у грызунов и 175 мг/м² у собак. Подобная дегенерация яичек наблюдалась у обезьян, которым вводили три еженедельные дозы паклитаксела 108 мг/м², сформулированного в виде частиц, связанных с альбумином.

Введение паклитаксела до и во время спаривания вызывало нарушение фертильности у самцов и самок крыс. Паклитаксел вызывал снижение фертильности и репродуктивных индексов, а также повышение эмбриофетальной токсичности.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.1 Метастатический рак молочной железы

Данные 106 пациентов, включённых в два открытых исследования с одной группой, и 460 пациентов, включённых в рандомизированное сравнительное исследование, были доступны для обоснования применения ABAXANE при метастатическом раке молочной железы.

Открытые исследования с одной группой

В одном исследовании ABAXANE вводили в виде 30-минутной инфузии в дозе 175 мг/м² 43 пациентам с метастатическим раком молочной железы. Во втором исследовании использовалась доза 300 мг/м² в виде 30-минутной инфузии у 63 пациентов с метастатическим раком молочной железы. Циклы вводились с интервалами 3 недели. Объективные ответы наблюдались в обоих исследованиях.

Рандомизированное сравнительное исследование

Это многоцентровое исследование проводилось у 460 пациентов с метастатическим раком молочной железы. Пациенты были рандомизированы для получения ABAXANE в дозе 260 мг/м² в виде 30-минутной инфузии или инъекционного паклитаксела в дозе 175 мг/м² в виде 3-часовой инфузии. У шестидесяти четырёх процентов пациентов на момент включения в исследование был нарушенный функциональный статус (ECOG 1 или 2); у 79% были висцеральные метастазы; и у 76% было >3 очагов метастазов. Четырнадцать процентов пациентов ранее не получали химиотерапию; 27% получали химиотерапию в адьювантном режиме, 40% — в метастатическом режиме и 19% — как в метастатическом, так и в адьювантном режимах. Пятьдесят девять процентов получали исследуемый препарат в качестве терапии второй или более поздней линии. Семьдесят семь процентов пациентов ранее подвергались воздействию антрациклинов.

В этом исследовании у пациентов в группе лечения ABAXANE была статистически значимо более высокая согласованная частота ответа целевых очагов (первичная конечная точка исследования) 21,5% (95% ДИ: 16,2%-26,7%) по сравнению с 11,1% (95% ДИ: 6,9%-15,1%) у пациентов в группе лечения инъекционным паклитакселом. См. Таблицу 11. Статистически значимого различия общей выживаемости между двумя группами исследования не было.

Таблица 11: Результаты эффективности из рандомизированного исследования метастатического рака молочной железы

Показатель	ABRAXANE 260 мг/м²	Инъекционный паклитаксел 175 мг/м²
Согласованная частота ответа целевых очагов (первичная конечная точка)^a		
Все рандомизированные пациенты: частота ответа [95% ДИ]	50/233 (21,5%) [16,19%-26,73%]	25/227 (11,1%) [6,94%-15,09%]
p-значение ^b	0,003	
Пациенты, у которых была неэффективна комбинированная химиотерапия или произошёл рецидив в течение 6 месяцев после адъювантной химиотерапии ^c : частота ответа [95% ДИ]	20/129 (15,5%) [9,26%-21,75%]	12/143 (8,4%) [3,85%-12,94%]

^a Согласованная частота ответа целевых очагов (TLRR) была заранее определённой в протоколе специфической конечной точкой, основанной на независимой радиологической оценке ответов опухоли, согласованной с ответами исследователя (которые также включали клиническую информацию) для первых 6 циклов терапии. Согласованная TLRR была ниже, чем частоты ответа, сообщённые исследователем, которые основаны на всех циклах терапии.

^b По критерию Кохрана-Мантеля-Хензеля, стратифицированному по 1-й линии по сравнению с >1-й линией терапии.

^c Предшествующая терапия включала антрациклин, если не было клинических противопоказаний.

14 . 2 Немелкоклеточный рак лёгкого

Многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование было проведено у 1052 ранее не получавших химиотерапию пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого стадии IIIb/IV для сравнения ABRAXANE в комбинации с карбоплатином с инъекционным паклитакселом в комбинации с карбоплатином в качестве терапии первой линии у пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого. ABRAXANE вводили в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в дозе 100 мг/м² в дни 1, 8 и 15 каждого 21-дневного цикла. Инъекционный паклитаксел вводили в виде внутривенной инфузии в течение 3 часов в дозе 200 мг/м² после премедикации. В обеих группах лечения карбоплатин в дозе AUC = 6 мг•мин/мл вводили внутривенно в день 1 каждого 21-дневного цикла после завершения инфузии ABRAXANE/паклитаксела. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Основным показателем эффективности была общая частота ответа, определённая центральным независимым комитетом по оценке с использованием критериев RECIST (версия 1.0).

В популяции intention-to-treat (все рандомизированные) медиана возраста составляла 60 лет, 75% были мужчинами, 81% — белыми, у 49% была аденокарцинома, у 43% — плоскоклеточный рак лёгкого, у 76% ECOG PS был 1, и 73% были текущими или бывшими курильщиками. Пациенты получили медиану 6 циклов лечения в обеих группах исследования.

У пациентов в группе ABRAXANE/карбоплатин была статистически значимо более высокая общая частота ответа по сравнению с пациентами в группе инъекционный паклитаксел/карбоплатин [(33% против 25%) см. Таблицу 12]. Статистически значимого различия общей выживаемости между двумя группами исследования не было.

Таблица 12: Результаты эффективности из рандомизированного исследования немелкоклеточного рака лёгкого (популяция intention-to-treat)

Показатель	ABRAXANE (100 мг/м² еженедельно) + карбоплатин (N=521)	Инъекционный паклитаксел (200 мг/м² каждые 3 недели) + карбоплатин (N=531)
Общая частота ответа (ORR)		
Подтверждённый полный или частичный общий ответ, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% ДИ	28,6; 36,7	21,2; 28,5
P-значение (критерий хи-квадрат)	0,005	
Медиана DoR в месяцах (95% ДИ)	6,9 (5,6; 8,0)	6,0 (5,6; 7,1)
Общая частота ответа по гистологии		
Карцинома/аденокарцинома	66/254 (26%)	71/264 (27%)
Плоскоклеточная карцинома	94/229 (41%)	54/221 (24%)
Крупноклеточная карцинома	3/9 (33%)	2/13 (15%)
Другое	7/29 (24%)	5/33 (15%)

ДИ = доверительный интервал; DoR = продолжительность ответа.

14 . 3 Аденокарцинома поджелудочной железы

Многоцентровое, международное, рандомизированное, открытое исследование было проведено у 861 пациента, сравнивая ABRAXANE плюс гемцитабин с монотерапией гемцитабином в качестве терапии первой линии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы. Основными критериями включения были функциональный статус по Карновскому (KPS) ≥70, нормальный уровень билирубина, уровни трансаминаз ≤2,5 раза верхней границы нормы (ВГН) или ≤5 раз ВГН у пациентов с метастазами в печень, отсутствие предшествующей цитотоксической химиотерапии в адъювантном режиме или по поводу метастатического заболевания, отсутствие продолжающейся активной инфекции, требующей системной терапии, и отсутствие интерстициального заболевания лёгких в анамнезе. Пациенты с быстрым снижением KPS (≥10%) или сывороточного альбумина (≥20%) в течение 14-дневного скринингового периода до рандомизации в исследовании не соответствовали критериям включения.

Всего 861 пациент был рандомизирован (1:1) в группу ABRAXANE/гемцитабин (N=431) или в группу гемцитабина (N=430).

Рандомизация была стратифицирована по географическому региону (Австралия, Западная Европа, Восточная Европа или Северная Америка), KPS (70-80 против 90-100) и наличию метастазов в печень (да против нет). Пациенты, рандомизированные в группу ABRAXANE/гемцитабин, получали ABRAXANE 125 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 30-40 минут с последующим введением гемцитабина 1000 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 30-40 минут в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. Пациенты, рандомизированные в группу гемцитабина, получали 1000 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 30-40 минут еженедельно в течение 7 недель с последующим 1-недельным периодом отдыха в цикле 1, затем 1000 мг/м² в дни 1, 8 и 15 каждого последующего 28-дневного цикла. Пациенты в обеих группах получали лечение до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Основным показателем эффективности была общая выживаемость (OS). Дополнительными показателями результата были выживаемость без прогрессирования (PFS) и общая частота ответа (ORR), оба оценивались независимым, центральным, ослеплённым радиологическим обзором с использованием RECIST (версия 1.0).

В популяции intention-to-treat (все рандомизированные) медиана возраста составляла 63 года (диапазон 27-88 лет), при этом 42% были ≥65 лет; 58% были мужчинами; 93% были белыми, и KPS был 90-100 у 60%. Характеристики заболевания включали 46% пациентов с 3 или более метастатическими очагами; у 84% пациентов были метастазы в печень; и локализация первичного поражения поджелудочной железы была в головке поджелудочной железы (43%), теле (31%) или хвосте (25%).

Результаты общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и общей частоты ответа показаны в Таблице 13.

Таблица 13: Результаты эффективности из рандомизированного исследования у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы (популяция ITT)

Показатель	ABRAXANE (125 мг/м ²) и гемцитабин (N=431)	Гемцитабин (N=430)
Общая выживаемость		
Число смертей, n (%)	333 (77)	359 (83)
Медиана общей выживаемости (месяцы)	8,5	6,7
95% ДИ	7,9; 9,5	6,0; 7,2
HR (95% ДИ) ^a	0,72 (0,62; 0,83)	
P-значение ^b	<0,0001	
Выживаемость без прогрессирования^c		
Смерть или прогрессирование, n (%)	277 (64)	265 (62)
Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцы)	5,5	3,7
95% ДИ	4,5; 5,9	3,6; 4,0
HR (95% ДИ) ^a	0,69 (0,58; 0,82)	
P-значение ^b	<0,0001	
Общая частота ответа^c		
Подтверждённый полный или частичный общий ответ, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% ДИ	19,1; 27,2	5,0; 10,1
P-значение ^d	<0,0001	

ДИ = доверительный интервал, HR = отношение рисков ABRAXANE плюс гемцитабин/гемцитабин, ITT = популяция intention-to-treat.

^a Стратифицированная модель пропорциональных рисков Кокса.

^b Стратифицированный лог-ранговый тест, стратифицированный по географическому региону (Северная Америка против других), функциональному статусу по Карновскому (70-80 против 90-100) и наличию метастазов в печень (да против нет).

^c На основании оценки независимого радиологического эксперта.

^d Критерий хи-квадрат.

В поисковых анализах, проведённых в клинически значимых подгруппах с достаточным числом субъектов, эффекты лечения на общую выживаемость были сходны с наблюдаемыми в общей популяции исследования.

15 ЛИТЕРАТУРА

1. OSHA Hazardous Drugs. OSHA <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 ФОРМА ВЫПУСКА/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

ABRAXANE для инъекционной суспензии (частицы паклитаксела, связанные с белком, для инъекционной суспензии) (связанные с альбумином) представляет собой белый или жёлтый стерильный лиофилизированный порошок, поставляемый как:

NDC: 68817-134-50 100 мг паклитаксела в однодозовом флаконе, индивидуально упакованном в картонную пачку.

Храните флаконы в оригинальных картонных пачках при температуре от 20°C до 25°C (от 68°F до 77°F). Храните в оригинальной упаковке для защиты от яркого света.

Абрахане является цитотоксическим препаратом. Следуйте применимым специальным процедурам обращения и утилизации.¹

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА

Рекомендуйте пациенту прочитать утверждённую маркировку для пациента (Информация для пациента).

Тяжёлая миелосупрессия

- Пациенты должны быть проинформированы о риске низкого числа клеток крови и тяжёлых и жизнеугрожающих инфекций и должны быть проинструктированы немедленно обратиться к своему медицинскому работнику при лихорадке или признаках инфекции [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.1), (5.3)].

Тяжёлая нейропатия

- Пациенты должны быть проинформированы о том, что сенсорная нейропатия часто возникает при ABRAXANE, и пациенты должны сообщать своим медицинским работникам об онемении, покалывании, боли или слабости, затрагивающих конечности [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.2)].

Пневмонит

- Инструктируйте пациентов немедленно обратиться к своему медицинскому работнику при внезапном возникновении сухого стойкого кашля или одышки [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.4)].

Тяжёлая гиперчувствительность

- Инструктируйте пациентов обратиться к своему медицинскому работнику при признаках аллергической реакции, которая может быть тяжёлой и иногда летальной [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.5)].

Частые нежелательные реакции

- Объясните пациентам, что алоpecia, утомляемость/астения и миалгия/артралгия часто возникают при ABRAXANE.
- Инструктируйте пациентов обратиться к своим медицинским работникам при стойкой рвоте, диарее или признаках дегидратации [см. Нежелательные реакции (6)].

Эмбриофетальная токсичность

- Инъекция ABRAXANE может причинить вред плоду. Рекомендуйте пациенткам избегать беременности во время получения этого препарата. Женщины репродуктивного потенциала должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения ABRAXANE и в течение как минимум шести месяцев после последней дозы ABRAXANE [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.8) и Применение в отдельных популяциях (8.1, 8.3)].
- Рекомендуйте пациентам-мужчинам, имеющим партнёра репродуктивного потенциала, использовать эффективную контрацепцию и избегать зачатия ребёнка во время лечения ABRAXANE и в течение как минимум трёх месяцев после последней дозы ABRAXANE [см. Применение в отдельных популяциях (8.3)].

Лактация

- Рекомендуйте пациенткам не кормить грудью во время приёма ABRAXANE и в течение двух недель после получения последней дозы [см. Применение в отдельных популяциях (8.2)].

Бесплодие

- Информировать мужчин и женщин репродуктивного потенциала, что ABRAXANE может нарушать фертильность [см. Применение в отдельных популяциях (8.3)].

Продаётся: Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA

ABRAXANE® является товарным знаком Abraxis BioScience, LLC, компании Bristol-Myers Squibb.

Номера патентов США: www.bms.com/patient-and-caregivers/our-medicines.html

ABRPI.013/PPI.013

Рисунок 1: Кривая Каплана-Мейера общей выживаемости (популяция intention-to-treat)

ABRAXANE + гемцитабин

Гемцитабин

Доля выживших

Время (месяцы)

ABX/GEM: (PT at Risk) 431 357 269 169 108 67 40 27 16 9 4 1 1 0 0

GEM: 430 340 220 124 69 40 26 15 7 3 1 0 0 0 0

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

ABRAXANE® (ah-BRAKS-ane)

(частицы паклитаксела, связанные с белком, для инъекционной суспензии)

(связанные с альбумином)

Что такое ABRAXANE?

ABRAXANE является рецептурным лекарственным препаратом, применяемым для лечения:

- распространённого рака молочной железы у людей, которые уже получали некоторые другие лекарственные препараты по поводу своего рака.
- распространённого немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ), в комбинации с карбоплатином, у людей, которым нельзя проводить лечение хирургическим вмешательством или лучевой терапией.
- распространённого рака поджелудочной железы, при применении в комбинации с гемцитабином в качестве первого лекарственного препарата при распространённом раке поджелудочной железы.

Неизвестно, является ли ABRAXANE безопасным или эффективным у детей.

Не получайте ABRAXANE, если:

- число ваших белых кровяных клеток ниже 1500 клеток/мм³.
- у вас была тяжёлая аллергическая реакция на ABRAXANE.

Перед получением ABRAXANE сообщите своему медицинскому работнику обо всех ваших медицинских состояниях, включая если вы:

- имеете проблемы с печенью или почками.
- имели ранее аллергическую реакцию на таксан.
- беременны или планируете забеременеть. ABRAXANE может причинить вред вашему нерождённому ребёнку.

Женщины, которые могут забеременеть:

- Ваш медицинский работник проверит, беременны ли вы, до начала лечения ABRAXANE.
- Вы не должны беременеть во время лечения и в течение как минимум шести месяцев после последней дозы ABRAXANE.
- Вы должны использовать эффективный контроль рождаемости (контрацепцию) во время лечения и в течение как минимум шести месяцев после последней дозы ABRAXANE. Поговорите со своим медицинским работником о методах контроля рождаемости, которые вы можете использовать в течение этого времени.

Мужчины с сексуальной партнёршей, которая может забеременеть:

- ABRAXANE может причинить вред нерождённому ребёнку вашей партнёрши.
- Вы не должны становиться отцом ребёнка во время лечения и в течение как минимум трёх месяцев после последней дозы ABRAXANE.
- Вы должны использовать эффективный контроль рождаемости (контрацепцию) во время лечения и в течение как минимум трёх месяцев после последней дозы ABRAXANE.
- кормите грудью или планируете кормить грудью. Не кормите грудью во время лечения и в течение двух недель после последней дозы ABRAXANE.

Сообщите своему медицинскому работнику обо всех лекарственных препаратах, которые вы принимаете, включая рецептурные и безрецептурные лекарственные препараты, витамины и растительные добавки. Знайте лекарственные препараты, которые вы принимаете. Ведите список, чтобы показывать его своему медицинскому работнику и фармацевту, когда вы получаете новый лекарственный препарат.

Как я буду получать ABRAXANE?

- Ваш медицинский работник назначит ABRAXANE в количестве, которое подходит вам.
- Ваш медицинский работник может дать вам определённые лекарственные препараты для помощи в предотвращении аллергических реакций, если у вас в прошлом была аллергическая реакция на ABRAXANE.
- ABRAXANE будет вводиться вам внутривенной (в/в) инфузией в вену.
- Ваш медицинский работник должен регулярно выполнять анализы крови во время лечения ABRAXANE.
- Ваш медицинский работник может остановить лечение, отсрочить лечение или изменить дозу ABRAXANE, если у вас возникнут определённые побочные эффекты.

Каковы возможные побочные эффекты ABRAXANE?

ABRAXANE может вызывать серьёзные побочные эффекты, включая:

- **тяжёлое снижение числа клеток крови.** ABRAXANE может вызывать тяжёлое снижение нейтрофилов, типа белых кровяных клеток, которые помогают бороться с инфекциями, и клеток крови, называемых тромбоцитами, которые помогают крови свёртываться. Ваш медицинский работник будет проверять число ваших клеток крови во время лечения ABRAXANE.
- **тяжёлые проблемы с нервами (нейропатия).** Сообщите своему медицинскому работнику, если у вас есть онемение, покалывание, боль или слабость в руках или ногах.
- **тяжёлая инфекция (сепсис).** Если вы получаете ABRAXANE в комбинации с гемцитабином, инфекции могут быть тяжёлыми и приводить к смерти. Немедленно сообщите своему медицинскому работнику, если у вас есть лихорадка (температура выше 100,4°F) или развиваются признаки инфекции.
- **проблемы с лёгкими или дыханием.** Если вы получаете ABRAXANE в комбинации с гемцитабином, проблемы с лёгкими или дыханием могут быть тяжёлыми и могут приводить к смерти. Немедленно сообщите своему медицинскому работнику, если у вас внезапно появился сухой кашель, который не проходит, или одышка.
- **тяжёлые аллергические реакции.** Тяжёлые аллергические реакции являются медицинскими неотложными состояниями, которые могут возникать у людей, получающих ABRAXANE, и могут приводить к смерти. У вас может быть повышенный риск аллергической реакции на ABRAXANE, если у вас аллергия на другие лекарственные препараты таксанов. Ваш медицинский работник будет тщательно наблюдать за вами на предмет аллергических реакций во время инфузии ABRAXANE. Немедленно сообщите своему медицинскому работнику, если у вас появятся какие-либо из этих признаков серьёзной аллергической реакции: затруднённое дыхание, внезапный отёк лица, губ, языка, горла или затруднённое глотание, крапивница (приподнятые элементы), сыпь или покраснение по всему телу.

Наиболее частые побочные эффекты ABRAXANE у людей с раком молочной железы включают:

- выпадение волос
- сниженное число белых кровяных клеток
- нарушение сердечного ритма
- боль в суставах и мышцах

- низкое число красных кровяных клеток (анемия). Красные кровяные клетки переносят кислород к тканям вашего тела. Сообщите своему медицинскому работнику, если вы чувствуете слабость, усталость или одышку.
- онемение, покалывание, боль или слабость в кистях или стопах
- усталость
- изменения показателей функции печени
- тошнота
- диарея
- инфекции

Наиболее частые побочные эффекты ABRAXANE у людей с немелкоклеточным раком лёгкого включают:

- низкое число красных кровяных клеток (анемия)
- сниженное число белых кровяных клеток
- сниженное число тромбоцитов
- выпадение волос
- онемение, покалывание, боль или слабость в кистях или стопах
- тошнота
- усталость

Наиболее частые побочные эффекты ABRAXANE у людей с раком поджелудочной железы включают:

- сниженное число белых кровяных клеток
- усталость
- тошнота
- отёк кистей или стоп
- лихорадка
- снижение аппетита
- признаки дегидратации, включая жажду, сухость во рту, тёмно-жёлтую мочу, уменьшение мочеиспускания, головную боль или мышечные спазмы
- онемение, покалывание, боль или слабость в кистях или стопах
- выпадение волос
- диарея
- рвота
- сыпь

Сообщите своему медицинскому работнику, если у вас есть рвота, диарея или признаки дегидратации, которые не проходят.

ABRAXANE может вызывать проблемы с фертильностью у мужчин и женщин, что может повлиять на вашу способность иметь ребёнка. Поговорите со своим медицинским работником, если это является для вас проблемой. Это не все возможные побочные эффекты ABRAXANE.

Позвоните своему врачу для медицинской консультации по поводу побочных эффектов. Вы можете сообщить о побочных эффектах в FDA по телефону 1-800-FDA-1088.

Общая информация о безопасном и эффективном применении ABRAXANE.

Лекарственные препараты иногда назначаются для целей, отличных от перечисленных в листке «Информация для пациента». Вы можете попросить своего медицинского работника или фармацевта предоставить информацию об ABRAXANE, написанную для медицинских специалистов.

Какие ингредиенты входят в состав ABRAXANE?

Действующее вещество: паклитаксел (связанный с человеческим альбумином).

Другой ингредиент: человеческий альбумин (содержащий каприлат натрия и ацетилтриптофанат натрия).

Продаётся: Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA

ABRAXANE® является товарным знаком Abraxis BioScience, LLC, компании Bristol-Myers Squibb.

Номера патентов США: www.bms.com/patient-and-caregivers/our-medicines.html

ABRPPI.013

Для получения дополнительной информации звоните 1-800-721-5072.

Эта Информация для пациента была одобрена Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США.

Пересмотрено: 10/2022

2013-US-2500004 07/25