



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **7820**

BUENOS AIRES, 18 DIC 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019252-13-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ABRAXANE / PACLITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSION INYECTABLE 100 mg; aprobada por Certificado N° 57.089.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular ANMAT N° 004/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

2
5H



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 7820

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 254 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ABRAXANE / PACLITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSION INYECTABLE 100 mg, aprobada por Certificado N° 57.089 y Disposición N° 1893/13, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 52 a 72, 75 a 95 y 98 a 118, para los prospectos y de fojas 73 a 74, 96 a 97 y 119 a 120, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1893/13 los prospectos autorizados por las fojas 52 a 72 y la



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **7820**

información para el paciente autorizada por las fojas 73 a 74, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.089 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-019252-13-8

DISPOSICIÓN N° **7820**

js


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**7820**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 57.089 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ABRAXANE / PACLITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSION INYECTABLE 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1893/13.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-022261-12-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4086/13.-	Prospectos de fs. 52 a 72, 75 a 95 y 98 a 118, corresponde desglosar de fs. 52 a 72. Información para el paciente de fs. 73 a 74, 96 a 97 y 119 a 120, corresponde desglosar de fs. 73 a 74.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

9
5 H



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 57.089 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....^{18 DIC 2013}del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-019252-13-8

DISPOSICIÓN Nº **7820**

js

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7820



**ABRAXANE®
PACLITAXEL 100 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE**

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

ADVERTENCIA: NEUTROPENIA

- No administrar ABRAXANE a pacientes que tienen un recuento de neutrófilos basal inferior a 1.500 células/mm³. Para monitorear la supresión de médula ósea, neutropenia principalmente, que puede ser severa y producir infección, se recomienda controlar con frecuencia el recuento de células sanguíneas periféricas en todos los pacientes que reciben ABRAXANE [ver Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1, 6.2)].
- Nota: Una forma de albúmina de paclitaxel puede afectar en forma sustancial las propiedades funcionales de una droga con relación a las de la droga en solución. NO SUSTITUIR POR OTRAS FORMULACIONES DE PACLITAXEL NI ADMINISTRAR EN COMBINACIÓN CON ÉSTAS.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial contiene:

Paclitaxel (como paclitaxel albúmina) 100 mg.
Luego de la reconstitución, cada ml de la suspensión contiene 5 mg de paclitaxel (como paclitaxel albúmina)

Excipientes:

Solución de albúmina humana 800 mg.

Código ATC: L01CD01

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Cáncer de mama metastásico

ABRAXANE está indicado para tratar el cáncer de mama en caso de fracasar la quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica o la recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina, a menos que ésta esté clínicamente contraindicada.

1.2 Cáncer de pulmón no microcítico

ABRAXANE está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en combinación con carboplatino en pacientes que no son candidatos para cirugía curativa o terapia de radiación.

1.3 Adenocarcinoma del páncreas

ABRAXANE está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma metastásico del páncreas, en combinación con gemcitabina.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Cáncer de mama metastásico

Tras fracasar la quimioterapia combinada para el cáncer de mama metastásico o la recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante, la dosis recomendada de ABRAXANE es 260 mg/m² administrados en forma intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

2.2 Cáncer de pulmón no microcítico

La dosis recomendada de ABRAXANE es 100 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de carboplatino es AUC (área debajo de la curva) = 6 mg·min/mL en el día 1 de cada ciclo de 21 días inmediatamente después de completar la administración de ABRAXANE.

2.3 Adenocarcinoma del páncreas

La dosis recomendada de ABRAXANE es 125 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 30-40 minutos en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Administrar gemcitabina inmediatamente después de ABRAXANE en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días [ver Estudios clínicos (14.3)].

2.4 Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa tratados con ABRAXANE pueden tener un riesgo mayor de toxicidades conocidas al paclitaxel. Suspender ABRAXANE si la AST > 10 x ULN o la bilirrubina > 5,0 x ULN. La Tabla 1 muestra las recomendaciones de ajuste de la dosis para el primer curso de terapia.

En cáncer de mama metastásico, la dosis de ABRAXANE puede aumentarse de 130 mg/m² hasta 200 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática severa en los ciclos posteriores, según la tolerancia individual.

En cáncer de pulmón no microcítico, reducir la dosis de ABRAXANE a 50 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática severa. En ciclos posteriores, la dosis de ABRAXANE podría incrementarse a 75 mg/m², según se tolere.

Los pacientes deben tener un control estricto [ver *Farmacología clínica (12.3)*, *Advertencias y precauciones (5.6)* y *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Tabla 1: Recomendaciones de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática

	Niveles de SGOT (AST)		Niveles de bilirrubina	DOSIS DE ABRAXANE ^a		
				MBC	NSCLC	Adenocarcinoma del Páncreas ^c
Leve	< 10 x ULN	Y	> ULN a ≤ 1,25 x ULN	260 mg/m ²	100 mg/m ²	125 mg/m ²
Moderada	< 10 x ULN		1,26 a 2 x ULN	200 mg/m ²	75 mg/m ²	no recomendado
Severa	< 10 x ULN		2,01 a 5 x ULN	130 mg/m ^{2b}	50 mg/m ^{2c}	no recomendado
	> 10 x ULN	O	> 5 x ULN	no recomendado	no recomendado	No recomendado

MBC = Cáncer de mama metastásico; NSCLC = Cáncer de pulmón no microcítico

^a Las recomendaciones de dosificación son para el primer curso de terapia. La necesidad de un ajuste adicional de la dosis en los ciclos posteriores debe basarse en la tolerancia individual.

^b El aumento de la dosis a 200 mg/m² en los ciclos posteriores debe considerarse sobre la base de la tolerancia individual.

^c Los pacientes con niveles de bilirrubina por encima del límite superior de normal fueron excluidos de los estudios clínicos para cáncer pancreático o de pulmón.

2.5 Recomendaciones de reducción de la dosis/Discontinuación

Cáncer de mama metastásico

En los pacientes que presentan neutropenia severa (neutrófilos <500 células/mm³ durante una semana o más) o neuropatía sensitiva severa durante el tratamiento con ABRAXANE, debe reducirse la dosis a 220 mg/m² en los ciclos posteriores de ABRAXANE. En caso de recurrencia de neutropenia severa o de neuropatía sensitiva severa, efectuar una nueva reducción de la dosis a 180 mg/m². En caso de neuropatía sensitiva de Grado 3, interrumpir el tratamiento hasta la resolución a Grado 1 ó 2 y a continuación reducir la dosis para todos los ciclos posteriores de ABRAXANE [ver *Contraindicaciones (4)*, *Advertencias y precauciones (5.1 y 5.2)* y *Reacciones adversas (6.1)*].

Cáncer de pulmón no microcítico

- No administrar ABRAXANE en el día 1 del ciclo hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea al menos de 1.500 células/mm³ y el recuento plaquetario sea al menos de 100.000 células/mm³ [ver *Contraindicaciones (4)*, *Advertencias y Precauciones (5.1)* y *Reacciones adversas (6.2)*].
- En pacientes que desarrollan trombocitopenia o neutropenia severa suspender el tratamiento hasta que los recuentos se recuperen a un recuento absoluto de neutrófilos de al menos 1.500 células/mm³ y un recuento de plaquetas de al menos 100.000 células/mm³, en el día 1 o un recuento absoluto de neutrófilos de al menos 500 células/mm³ y un recuento de plaquetas de al menos 50.000 células/mm³ en los días 8 o 15 del ciclo. Al reiniciar la dosis, reducir permanentemente las dosis de ABRAXANE y carboplatino, tal como figura en la Tabla 2.
- Suspender ABRAXANE en caso de neuropatía periférica de Grado 3-4. Retomar ABRAXANE y carboplatino en dosis reducidas (ver Tabla 2) cuando la neuropatía periférica mejore a Grado 1 o se haya resuelto por completo [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)* y *Reacciones adversas (6.2)*].

Tabla 2. Reducciones de dosis permanentes en caso de reacciones adversas hematológicas y neurológicas en NSCLC

Reacción adversa	Frecuencia	Dosis de ABRAXANE semanal (mg/m ²)	Dosis de Carboplatino cada 3 semanas (AUC mg·min/mL)
Fiebre neutropénica (ANC menor a 500/mm ³ con fiebre >38°C) ○ Retraso del próximo ciclo de más de 7 días en caso de ANC menor a 1500/mm ³ ○ ANC menor a 500/mm ³ durante más de 7 días	Primera	75	4,5
	Segunda	50	3
	Tercera	Discontinuar tratamiento	
Recuento plaquetario menor a 50.000/mm ³	Primera	75	4,5
	Segunda	Discontinuar tratamiento	
Neuropatía sensorial severa – Grado 3 o 4	Primera	75	4,5
	Segunda	50	3
	Tercera	Discontinuar tratamiento	

Adenocarcinoma del páncreas

En la Tabla 3 se suministran las reducciones de los niveles de dosis para pacientes con adenocarcinoma del páncreas, según se hace referencia en las Tablas 4 y 5.

Tabla 3. Reducciones de los niveles de dosis para pacientes con adenocarcinoma del páncreas

Nivel de dosis	ABRAXANE (mg/m ²)	Gemcitabina (mg/m ²)
Dosis completa	125	1000
1 ^{era} reducción de dosis	100	800
2 ^{da} reducción de dosis	75	600
Si se requiere reducción adicional de dosis	Discontinuar	Discontinuar

En la Tabla 4 se brindan las modificaciones de dosis recomendadas para neutropenia y trombocitopenia para pacientes con adenocarcinoma del páncreas.

Tabla 4. Recomendación y modificaciones de dosis para neutropenia y/o trombocitopenia al inicio de un ciclo o dentro de un ciclo para pacientes con adenocarcinoma del páncreas

Día del ciclo	ANC (células/mm ³)		Recuento de plaquetas (células/mm ³)	ABRAXANE/Gemcitabina
Día 1	< 1500	○	< 100.000	Posponer las dosis hasta la recuperación
Día 8	500 a < 1000	○	50.000 a < 75.000	Reducir 1 nivel de dosis
	< 500	○	< 50.000	Suspender dosis
Día 15: Si las dosis del Día 8 se redujeron o se administraron sin modificación:				
	500 a < 1000	○	50.000 a < 75.000	Reducir 1 nivel de dosis del Día 8
	< 500	○	< 50.000	Suspender dosis
Día 15: Si las dosis del Día 8 se suspendieron:				
	≥ 1000	○	≥ 75.000	Reducir 1 nivel de dosis del Día 1
	500 a < 1000	○	50.000 a < 75.000	Reducir 2 niveles de dosis del Día 1
	< 500	○	< 50.000	Suspender dosis

Abreviaturas: ANC = recuento absoluto de neutrófilos

En la Tabla 5 se brindan las modificaciones de dosis recomendadas para otras reacciones adversas medicamentosas en pacientes con adenocarcinoma del páncreas.

Tabla 5. Modificaciones de la dosis para reacciones adversas de otras drogas en pacientes con adenocarcinoma de páncreas.

Reacción adversa medicamentosa	ABRAXANE	Gemcitabina
--------------------------------	----------	-------------

Neutropenia febril: Grado 3 o 4	Suspender hasta que se resuelva la fiebre y ANC \geq 1500; reanudar en el nivel de dosis inmediato inferior	
Neuropatía periférica: Grado 3 o 4	Suspender hasta que mejore a \leq Grado 1; reanudar en el nivel de dosis inmediato inferior	Sin reducción de dosis
Toxicidad cutánea: Grado 2 o 3	Reducir al nivel de dosis inmediato inferior; discontinuar tratamiento si persiste la toxicidad	
Toxicidad gastrointestinal: Mucositis o diarrea grado 3	Suspender hasta que mejore a \leq Grado 1; reanudar en el nivel de dosis inmediato inferior	

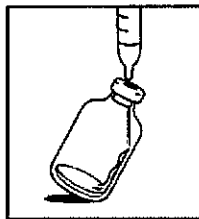
2.6 Precauciones de preparación y administración

ABRAXANE es un fármaco citotóxico y por lo tanto debe manipularse con precaución, al igual que ocurre con otros compuestos de paclitaxel potencialmente tóxicos. Se recomienda usar guantes. Si ABRAXANE (polvo liofilizado o suspensión reconstituida) entra en contacto con la piel, ésta debe lavarse inmediatamente y a fondo con jabón y agua. Tras la exposición tópica a paclitaxel, las reacciones pueden incluir picazón, ardor y rojez. Si ABRAXANE entra en contacto con las membranas mucosas, éstas deben lavarse a fondo con agua abundante. Debido a la posibilidad de extravasación, es aconsejable monitorear de cerca el lugar de infusión por si ésta se produce durante la administración del medicamento. Limitando el tiempo de infusión de ABRAXANE a 30 minutos, de acuerdo a las instrucciones, se reduce la probabilidad de reacciones asociadas a la infusión [ver *Reacciones adversas* (6.3)]. No es necesaria una medicación previa para evitar las reacciones de hipersensibilidad antes de la administración de ABRAXANE. Puede requerirse medicación previa en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al ABRAXANE. En los pacientes que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad severa al ABRAXANE no debería reiniciarse la terapia con esta droga [ver *Advertencias y Precauciones* (5.3)].

2.7 Preparación para administración intravenosa

ABRAXANE se presenta como polvo liofilizado estéril para su reconstitución antes de su uso. **PARA EVITAR ERRORES, LEER TODAS LAS INSTRUCCIONES DE PREPARACIÓN ANTES DE LA RECONSTITUCIÓN.**

1. En forma aséptica, reconstituir cada vial inyectando 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%, USP.
2. Inyectar lentamente los 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%, USP, durante por lo menos 1 minuto, usando una jeringa estéril para dirigir el flujo de la solución hacia el INTERIOR DE LA PARED DEL VIAL.



3. NO INYECTAR la solución de cloruro de sodio al 0,9%, USP, directamente sobre el polvo liofilizado ya que se producirá espuma.
4. Una vez que se haya completado la inyección, dejar reposar el vial durante por lo menos 5 minutos para asegurar la humectación adecuada del polvo liofilizado.
5. Agitar suavemente y/o invertir el vial lentamente durante por lo menos 2 minutos hasta completar la disolución del polvo. Evitar la formación de espuma.
6. Si se forma espuma o grumos, se debe dejar reposar la solución durante por lo menos 15 minutos hasta que desaparezca la espuma.

Cada ml de fórmula reconstituida contiene 5 mg/ml de paclitaxel.

Calcular el volumen de dosis total exacta de suspensión de 5 mg/ml necesaria para el paciente: $\text{Volumen de dosis (ml)} = \text{Dosis total (mg)} / 5 \text{ (mg/ml)}$

La suspensión reconstituida debe tener un aspecto lechoso y homogéneo sin precipitados visibles. Si se observa precipitación o sedimentación, se debe invertir de nuevo el vial **suavemente** para asegurar la resuspensión completa antes de su uso. Descartar la suspensión reconstituida si se observan precipitados. Descartar cualquier parte no usada.

Inyectar la cantidad apropiada de ABRAXANE reconstituido en una bolsa de infusión IV vacía, estéril [recipientes de cloruro de polivinilo (PVC) con plasticidad, bolsa IV de tipo PVC o no PVC]. No es necesario el uso de envases de solución especiales sin DEHP o de sets de

administración para preparar o administrar perfusiones de ABRAXANE. No se recomienda el uso de filtros en línea.

Los medicamentos administrados por vía parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar la presencia de partículas o cambios de coloración antes de su administración, si la suspensión y el envase así lo permiten.

2.8 Estabilidad

Los viales sin abrir de Abraxane permanecen estables hasta la fecha indicada en el envase mientras se conserven a temperatura no mayor a 25°C en el envase original. El congelamiento o refrigeración no afectan negativamente la estabilidad del producto.

Estabilidad de la suspensión reconstituida en el vial

ABRAXANE reconstituido en el vial debe usarse inmediatamente, pero puede mantenerse de 2°C a 8°C (36°F a 46°F) por un máximo de 8 horas, en caso de ser necesario. Si no se usa inmediatamente, cada vial de suspensión reconstituida debe colocarse nuevamente en el estuche original para protegerlo de la luz intensa. Descartar cualquier parte no usada.

Estabilidad de la suspensión reconstituida en la bolsa de infusión

La suspensión para infusión, cuando se prepara según las recomendaciones de la bolsa de infusión, debe usarse en forma inmediata, pero puede almacenarse a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y a la luz por hasta 4 horas. Descartar cualquier parte no usada.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Viales descartables con 100 mg de paclitaxel.

4 CONTRAINDICACIONES

ABRAXANE no debería administrarse a pacientes con un recuento de neutrófilos inicial inferior a 1.500 células/mm³. La droga no debería administrarse nuevamente a pacientes que tuvieron una reacción de hipersensibilidad severa a ABRAXANE.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Efectos hematológicos

La supresión de la médula ósea (principalmente neutropenia) depende de la dosis y es una toxicidad limitante de dosis de ABRAXANE. En estudios clínicos, la neutropenia Grado 3-4 ocurrió en el 34% de pacientes con cáncer de mama metastásico, en el 47% de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y en el 38% de los pacientes con cáncer pancreático.

Se debe realizar un monitoreo en busca de mielotoxicidad por medio de hemogramas completos de forma frecuente, incluido uno previo a la dosis en el día 1 (en caso de MBC) y en los días 1, 8 y 15 (en caso de NSCLC y cáncer pancreático). No administrar ABRAXANE a pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) basal inferior a 1.500 células/mm³. En caso de presentarse neutropenia severa (<500 células/mm³ durante siete días o más) en el transcurso del tratamiento con ABRAXANE, reducir la dosis de ABRAXANE en los ciclos posteriores en pacientes con MBC o NSCLC.

En pacientes con MBC, reiniciar el tratamiento con ciclos cada 3 semanas de ABRAXANE luego de recuperar el ANC a un nivel >1.500 células/mm³ y las plaquetas a un nivel >100.000 células/mm³.

En pacientes con NSCLC, reiniciar el tratamiento si se lo recomienda (ver Dosificación y Administración, Tabla 2) con dosis reducidas permanentemente tanto para ABRAXANE semanal como para carboplatino cada 3 semanas luego de recuperar el ANC a al menos 1500 células/mm³ y el recuento plaquetario a al menos 100.000 células/mm³ en el día 1 o el ANC a al menos 500 células/mm³ y el recuento plaquetario a al menos 50.000 células/mm³ en los días 8 o 15 del ciclo [ver Dosificación y administración (2.5)].

En pacientes con adenocarcinoma del páncreas, suspender ABRAXANE y gemcitabina si el ANC es menor de 500 células/mm³ o las plaquetas son menos de 50.000 células/mm³ y posponer el inicio del siguiente ciclo si el ANC es menor de 1500 células/mm³ o el recuento de plaquetas es menor de 100.000 células/mm³ en el Día 1 del ciclo. Reanudar el tratamiento con la reducción de dosis apropiada si se recomienda [ver Dosis y administración (2.5)].

5.2 Sistema nervioso

La neuropatía sensitiva es dependiente de la dosis y del esquema de dosis [ver Reacciones Adversas (6.1, 6.2)]. En general, ante la aparición de neuropatía sensitiva de Grado 1 ó 2 no es necesario modificar la dosis. En caso de presentarse neuropatía sensitiva ≥ de Grado 3, se recomienda interrumpir el tratamiento hasta la resolución a Grado 1 ó 2 de cáncer de mama metastásico o hasta la resolución a ≤ Grado 1 de NSCLC y cáncer pancreático,

7820



seguido de una reducción de la dosis para todos los ciclos posteriores de ABRAXANE [ver *Dosificación y administración (2.5)*].

5.3 Sepsis

Se observó sepsis en 5% de los pacientes con o sin neutropenia que recibieron ABRAXANE en combinación con gemcitabina. La obstrucción biliar o la presencia de un stent biliar constituyeron factores de riesgo de sepsis severa o fatal. Si un paciente se vuelve febril (independientemente del ANC), iniciar el tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Para la neutropenia febril, interrumpir ABRAXANE y gemcitabina hasta que se resuelva la fiebre y el ANC sea ≥ 1500 ; luego reanudar el tratamiento a niveles de dosis reducidos [ver *Dosis y administración (2.5)*].

5.4 Neumonitis

Se observó neumonitis, incluidos algunos casos que fueron fatales, en 4% de los pacientes que recibieron ABRAXANE en combinación con gemcitabina. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis e interrumpir ABRAXANE y gemcitabina durante la evaluación de una presunta neumonitis. Luego de descartar una etiología infecciosa y tras realizar un diagnóstico de neumonitis, discontinuar permanentemente el tratamiento con ABRAXANE y gemcitabina.

5.5 Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad severas y en ocasiones fatales, incluyendo reacciones anafilácticas. En los pacientes que hayan experimentado reacciones severas de hipersensibilidad a ABRAXANE no debe reiniciarse el tratamiento con esta droga.

5.6 Insuficiencia hepática

Dado que la exposición y la toxicidad de paclitaxel pueden aumentar con la insuficiencia hepática, la administración de ABRAXANE en pacientes con esta insuficiencia debe realizarse con precaución. La dosis inicial debe reducirse en pacientes que padezcan insuficiencia hepática moderada y severa [ver *Dosificación y administración (2.4)*, *Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

5.7 Albúmina (Humana)

ABRAXANE contiene albúmina (humana), un derivado de la sangre humana. Sobre la base de una selección eficiente de donantes y de procesos de elaboración del producto, existe un riesgo remoto de transmisión de enfermedades virales. También se considera extremadamente remoto un riesgo teórico de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD para la albúmina.

5.8 Uso en el embarazo

ABRAXANE puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de partículas de paclitaxel unidas a proteínas a ratas durante la preñez en dosis inferiores a la dosis máxima recomendada en humanos, sobre la base de la superficie corporal, provocó toxicidad fetal, incluso mortalidad intrauterina, aumento de reabsorciones, reducción del número de fetos vivos y malformaciones.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que reciben ABRAXANE. Si este fármaco se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras lo recibe, debe informarse a la paciente sobre el posible peligro para el feto. Debe advertirse a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben ABRAXANE [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

5.9 Uso en hombres

Debe advertirse a los hombres que eviten engendrar un hijo mientras reciben ABRAXANE. [ver *Toxicología no clínica (13.1)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) con el uso único de ABRAXANE en cáncer de mama metastásico son alopecia, neutropenia, neuropatía sensitiva, ECG anormal, fatiga/astenia, mialgia/artralgia, aumento de AST, aumento de la fosfatasa alcalina, anemia, náusea, infecciones y diarrea [ver *Reacciones Adversas (6.1)*].

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) de ABRAXANE en combinación con carboplatino para cáncer de pulmón no microcítico son anemia, neutropenia, trombocitopenia, alopecia, neuropatía periférica, náuseas y fatiga [ver *Reacciones adversas (6.2)*]. Las reacciones adversas severas más comunes de ABRAXANE en combinación con carboplatino

7820



para cáncer de pulmón no microcítico son anemia (4%) y neumonía (3%). Las reacciones adversas más comunes que conllevaron a la discontinuación permanente de ABRAXANE fueron neutropenia (3%), trombocitopenia (3%) y neuropatía periférica (1%). Las reacciones adversas más comunes que conllevaron a la reducción de dosis de ABRAXANE fueron neutropenia (24%), trombocitopenia (13%) y anemia (6%). Las reacciones adversas que conllevaron a la suspensión o retraso de las dosis de ABRAXANE fueron neutropenia (41%), trombocitopenia (30%) y anemia (16%).

En un estudio abierto, randomizado de ABRAXANE en combinación con gemcitabina para adenocarcinoma pancreático [ver Estudios clínicos (14.3)], las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) seleccionadas (con una incidencia más elevada $\geq 5\%$) de ABRAXANE son neutropenia, fatiga, neuropatía periférica, náuseas, alopecia, edema periférico, diarrea, pirexia, vómitos, disminución del apetito, sarpullido y deshidratación. Las reacciones adversas serias más frecuentes de ABRAXANE (con una incidencia más elevada $\geq 1\%$) son pirexia (6%), deshidratación (5%), neumonía (4%) y vómitos (4%). Las reacciones adversas más frecuentes que resultan en la discontinuación permanente de ABRAXANE son neuropatía periférica (8%), fatiga (4%) y trombocitopenia (2%). Las reacciones adversas más frecuentes que resultan en la reducción de la dosis de ABRAXANE son neutropenia (10%) y neuropatía periférica (6%). Las reacciones adversas más frecuentes que conducen a la suspensión o al retraso en la dosis de ABRAXANE son neutropenia (16%), trombocitopenia (12%), fatiga (8%), neuropatía periférica (15%), anemia (5%) y diarrea (5%).

6.1 Experiencia en ensayos clínicos en cáncer de mama metastásico

La tabla 3 muestra la frecuencia de las reacciones adversas importantes en un ensayo comparativo al azar para los pacientes que recibieron ABRAXANE como único agente o una inyección de paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Tabla 6: Frecuencia^(a) de reacciones adversas importantes que surgen del tratamiento en un estudio al azar con un cronograma cada 3 semanas

	Porcentaje de pacientes	
	ABRAXANE 260 mg/m ² durante 30 min (n=229)	Inyección de paclitaxel 175 mg/m ² durante 3 h ^b (n=225)
Médula ósea		
Neutropenia < 2,0 x 10 ⁹ /l < 0,5 x 10 ⁹ /l	80 9	82 22
Trombocitopenia < 100 x 10 ⁹ /l < 50 x 10 ⁹ /l	2 <1	3 <1
Anemia < 11 g/dl < 8 g/dl	33 1	25 <1
Infecciones	24	20
Neutropenia febril	2	1
Sangrado	2	2
Reacción de hipersensibilidad^c		
Todos	4	12
Severa ^d	0	2
Cardiovascular		
Alteración de los signos vitales durante la administración		
Bradicardia	<1	<1
Hipotensión	5	5
Eventos cardiovasculares severos ^d	3	4
ECG anormal		
Todos los pacientes	60	52
Pacientes con inicio anormal	35	30
Respiratorios		
Tos	7	6
Disnea	12	9
Neuropatía sensitiva		
Cualquier síntoma	71	56
Síntomas severos ^d	10	2
Mialgia/Artralgia		
Cualquier síntoma	44	49
Síntomas severos ^d	8	4
Astenia		
Cualquier síntoma	47	39
Síntomas severos ^d	8	3
Retención de líquidos / Edema		

Cualquier síntoma	10	8
Síntomas severos ^d	0	<1
Gastrointestinales		
Náuseas		
Cualquier síntoma	30	22
Síntomas severos ^d	3	<1
Vómitos		
Cualquier síntoma	18	10
Síntomas severos ^d	4	1
Diarrea		
Cualquier síntoma	27	15
Síntomas severos ^d	<1	1
Mucositis		
Cualquier síntoma	7	6
Síntomas severos ^d	<1	0
Alopecia	90	94
Hepáticos (Pacientes con inicio normal)		
Aumento de la bilirrubina	7	7
Aumento de la fosfatasa alcalina	36	31
Aumento de ASG (SGOT)	39	32
Reacción en el sitio de la inyección	<1	1

^a Sobre la base del peor Grado de los Criterios de Terminología Común para las Reacciones Adversas (CTCAE), versión 2, del Instituto Nacional del Cáncer.

^b Los pacientes a los que se aplicaron inyecciones de paclitaxel recibieron medicación previa.

^c Incluye reacciones relacionadas con el tratamiento referidas a la hipersensibilidad (por ej.: rubor, disnea, dolor en el pecho, hipotensión) que comenzaron el día de la administración de la dosis.

^d Las reacciones severas se definen como por lo menos una toxicidad de Grado 3.

Experiencias de reacciones adversas por sistema corporal

Desórdenes hematológicos

La neutropenia dependió de la dosis y fue reversible. Entre los pacientes con cáncer de mama metastásico de un ensayo al azar, el recuento de neutrófilos disminuyó a menos de 500 células/mm³ (Grado 4) en el 9% de los pacientes tratados con una dosis de 260 mg/m², comparado con el 22% de los pacientes que recibieron una inyección de paclitaxel con una dosis de 175 mg/m². Se ha observado pancitopenia en los ensayos clínicos.

Infecciones

Se informaron episodios infecciosos en el 24% de los pacientes tratados con ABRAXANE. Las complicaciones infecciosas informadas con más frecuencia fueron candidiasis oral, infecciones de las vías respiratorias y neumonía.

Reacciones de hipersensibilidad (HSRs)

Se produjeron reacciones de hipersensibilidad de Grado 1 ó 2 el día de la administración de ABRAXANE, que consistieron en disnea (1%) y rubor, hipotensión, dolor en el pecho y arritmia (todos <1%). No se estudió el uso de ABRAXANE en pacientes que mostraron hipersensibilidad previa a la inyección de paclitaxel o a la albúmina humana.

Cardiovasculares

Se produjo hipotensión, durante la infusión de 30 minutos, en el 5% de los pacientes. La bradicardia, durante la infusión de 30 minutos, se produjo en <1% de los pacientes. Estos cambios de los signos vitales la mayoría de las veces no tuvieron síntomas ni precisaron una terapia específica o la interrupción del tratamiento.

Se produjeron reacciones cardiovasculares severas posiblemente relacionadas con el agente único ABRAXANE en aproximadamente el 3% de los pacientes. Estas reacciones incluyeron isquemia/infarto cardiaco, dolor de pecho, paro cardiaco, taquicardia supraventricular, edema, trombosis, tromboembolia pulmonar, embolia pulmonar e hipertensión. Se informaron casos de accidentes cerebrovasculares (apoplejías) y ataques isquémicos transitorios.

Las anomalías de los electrocardiogramas (ECG) fueron comunes entre los pacientes al inicio. Las anomalías de los ECG en estudio generalmente no produjeron síntomas, no fueron limitantes de la dosis y no precisaron intervenciones. Se observaron anomalías de ECG en el 60% de los pacientes. Entre los pacientes con ECG normal antes de ingresar al estudio, el 35% desarrolló una característica anormal mientras estuvo en el estudio. Las modificaciones de ECG informadas con más frecuencia fueron anomalías de repolarización no específicas, bradicardia sinusal y taquicardia sinusal.

Respiratorios

7820



Se informaron disnea (12%), tos (7%) y neumotórax (<1%) tras el tratamiento con ABRAXANE.

Neurológicos

La frecuencia y gravedad de la neuropatía sensitiva aumentaron con la acumulación de la dosis. La neuropatía sensitiva fue la causa de la interrupción de ABRAXANE en 7/229 (3%) pacientes. Veinticuatro pacientes (10%) tratados con ABRAXANE desarrollaron neuropatía periférica de Grado 3; de estos pacientes, 14 tuvieron una mejora documentada tras un promedio de 22 días; 10 pacientes reanudaron el tratamiento con una dosis reducida de ABRAXANE y 2 lo interrumpieron debido a una neuropatía periférica. De los 10 pacientes sin mejoría documentada, 4 interrumpieron el estudio debido a una neuropatía periférica.

No se observaron neuropatías sensitivas de Grado 4. Sólo se observó un incidente de neuropatía motora (Grado 2) en uno de los brazos del ensayo controlado.

Trastornos de la visión

Se produjeron disturbios oculares/visuales en el 13% de todos los pacientes (n=366) tratados con ABRAXANE y el 1% fue severo. Se informaron casos severos (queratitis y visión borrosa) en pacientes que recibieron dosis mayores a las recomendadas (300 ó 375 mg/m²). Estos efectos generalmente fueron reversibles.

Artralgia/Mialgia

Los síntomas generalmente fueron transitorios, se produjeron dos o tres días después de la administración de ABRAXANE y desaparecieron a los pocos días.

Hepáticos

Se informaron aumentos de la GGT de Grado 3 ó 4 en el 14% de los pacientes tratados con ABRAXANE y en el 10% de los pacientes tratados con una inyección de paclitaxel en un ensayo al azar.

Renales

En total, el 11% de los pacientes tuvo un aumento de la creatinina; el 1% fue severo. Las toxicidades renales no produjeron interrupciones, reducciones o demoras de la dosis.

Otras reacciones clínicas

Se informaron cambios en las uñas (cambios en la pigmentación o decoloración de la base de las uñas). Se produjo edema en el 10% de los pacientes; ningún paciente tuvo edema severo. También se informaron deshidratación y pirexia.

6.2 Experiencia de ensayos clínicos en cáncer de pulmón no microcítico

Las reacciones adversas fueron evaluadas en 514 pacientes tratados con ABRAXANE/carboplatino y en 524 pacientes tratados con inyección de paclitaxel/carboplatino que recibieron tratamiento sistémico de primera línea para cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) localmente avanzado (etapa IIIB) o metastásico (IV) en un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado. ABRAXANE fue administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos con una dosis de 100 mg/m² en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La inyección de paclitaxel fue administrada como infusión intravenosa durante 3 horas con una dosis de 200 mg/m², luego de la premedicación. En ambos grupos de tratamiento, se administró carboplatino de forma intravenosa a una dosis de AUC = 6 mg·min/mL en el día 1 de cada ciclo de 21 días luego de finalizar la infusión de ABRAXANE/paclitaxel.

Las diferencias en la dosis y esquema de paclitaxel entre los dos grupos limitan la comparación directa de reacciones adversas dependientes de la dosis y el esquema. Entre los pacientes evaluables con respecto a las reacciones adversas, la mediana de edad era de 60 años, el 75% eran hombres y el 81% eran de raza blanca, el 49% tenía adenocarcinoma, el 43% tenía cáncer de pulmón de células escamosas, el 76% tenía la escala ECOG PS 1. Los pacientes en ambos grupos de tratamiento recibieron una mediana de 6 ciclos de tratamiento.

Las siguientes reacciones adversas comunes (incidencia ≥ 10) fueron observadas a una incidencia similar en pacientes tratados con ABRAXANE más carboplatino y en aquellos tratados con inyección de paclitaxel más carboplatino: alopecia 56%, náuseas 27%, fatiga 25%, apetito disminuido 17%, astenia 16%, constipación 16%, diarrea 15%, vómitos 12%, disnea 12% y rash 10% (las tasas de incidencia son para el grupo de tratamiento de ABRAXANE más carboplatino).

La Tabla 7 muestra la frecuencia y severidad de las anomalías detectadas en el laboratorio, que ocurrieron con una diferencia de ≥ 5% para todos los grados (1-4) o ≥ 2% para toxicidad Grado 3-4 entre pacientes tratados con ABRAXANE más carboplatino o inyección de paclitaxel más carboplatino.

Tabla 7: Anormalidades hematológicas seleccionadas y detectadas en laboratorio con una diferencia de $\geq 5\%$ para los grados (1-4) o $\geq 2\%$ para la toxicidad Grado 3-4 entre grupos de tratamiento

	ABRAXANE (100 mg/m ² semanales) más carboplatino		Inyección de Paclitaxel (200 mg/m ² cada 3 semanas) más carboplatino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Anemia ^{1,2}	98	28	91	7
Neutropenia ^{1,3}	85	47	83	58
Trombocitopenia ^{1,3}	68	18	55	9

¹ 508 pacientes evaluados en el grupo tratado con ABRAXANE/carboplatino

² 514 pacientes evaluados en el grupo tratado con inyección de paclitaxel/carboplatino

³ 513 pacientes evaluados en el grupo tratado con inyección de paclitaxel/carboplatino

La Tabla 8 muestra la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas que ocurrieron con una diferencia de $\geq 5\%$ para todos los grados (1-4) o $\geq 2\%$ para el Grado 3-4 entre el grupo de 514 pacientes tratados con ABRAXANE más carboplatino en comparación con los 524 pacientes que recibieron inyección de paclitaxel más carboplatino.

Tabla 8: Reacciones adversas seleccionadas con una diferencia de $\geq 5\%$ para todos los grados de toxicidad o $\geq 2\%$ para la toxicidad Grado 3-4 entre los grupos de tratamiento

Grupo de órganos y sistema	MedDRA v 12.1 Término preferido	ABRAXANE (100 mg/m ² semanales) + carboplatino (N=514)		Inyección de paclitaxel (200 mg/m ² cada 3 semanas) + carboplatino (N=524)	
		Toxicidad Grado 1-4 (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Toxicidad Grados 1-4 (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ^a	48	3	64	12
Trastornos generales y afecciones en la zona de administración	Edema periférico	10	0	4	<1
Trastornos torácico respiratorios y mediastínicos	Epistaxis	7	0	2	0
Trastornos músculo-esqueléticos y Del tejido conectivo	Artralgia	13	<1	25	2
	Mialgia	10	<1	19	2

^a La neuropatía periférica es definida por MedDRA Versión 14.0 SMQ neuropatía (amplio alcance).

En el grupo tratado con ABRAXANE más carboplatino, 17/514 (3%) pacientes desarrollaron neuropatía periférica Grado 3 y ningún paciente desarrolló neuropatía periférica Grado 4. La neuropatía Grado 3 mejoró a Grado 1 o se resolvió en 10/17 pacientes (59%) luego de la interrupción o discontinuación de ABRAXANE.

6.3 Experiencia en estudios clínicos en adenocarcinoma del páncreas

Se evaluaron reacciones adversas en 421 pacientes que recibieron ABRAXANE más gemcitabina y 402 pacientes que recibieron gemcitabina para el tratamiento sistémico de primera línea de adenocarcinoma metastásico del páncreas en un estudio abierto, controlado, randomizado, multinacional y multicéntrico. Los pacientes recibieron una mediana de duración del tratamiento de 3,9 meses en el grupo ABRAXANE/gemcitabina y 2,8 meses en el grupo gemcitabina. Para la población tratada, la mediana de la intensidad de dosis relativa para gemcitabina fue del 75% en el grupo ABRAXANE/gemcitabina y del 85% en el grupo gemcitabina. La mediana de la intensidad de dosis relativa de ABRAXANE fue del 81%.

La Tabla 9 muestra la frecuencia y la severidad de las anormalidades detectadas en laboratorio que ocurrieron a una incidencia mayor para toxicidades Grados 1-4 ($\geq 5\%$) o para toxicidad Grado 3-4 ($\geq 2\%$) en pacientes tratados con ABRAXANE más gemcitabina.

7820



Tabla 9. Anormalidades hematológicas seleccionadas detectadas en laboratorio con una incidencia mayor ($\geq 5\%$ para eventos Grados 1-4 o $\geq 2\%$ para eventos Grados 3-4) en la rama ABRAXANE/gemcitabina

	ABRAXANE (125 mg/m ²)/ Gemcitabina ^a		Gemcitabina	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Neutropenia ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocitopenia ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 pacientes evaluados en el grupo tratado con ABRAXANE/gemcitabina

^b 388 pacientes evaluados en el grupo tratado con gemcitabina

^c 404 pacientes evaluados en el grupo tratado con ABRAXANE/gemcitabina

^d Se administraron factores de crecimiento de neutrófilos a 26% de los pacientes en el grupo ABRAXANE/gemcitabina.

La Tabla 10 muestra la frecuencia y la severidad de reacciones adversas que ocurrieron con una diferencia $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para Grado 3 o superior en el grupo tratado con ABRAXANE más gemcitabina en comparación con el grupo con gemcitabina.

Tabla 10. Reacciones adversas seleccionadas con una incidencia mayor ($\geq 5\%$ para toxicidad de todos los grados o $\geq 2\%$ para toxicidad Grado 3 o superior) en la rama ABRAXANE/gemcitabina

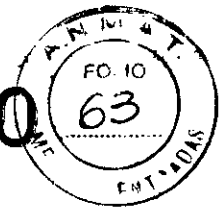
Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa	ABRAXANE (125 mg/m ²) y gemcitabina (N=421)		Gemcitabina (N=402)	
		Todos los grados	Grado 3 o superior	Todos los grados	Grado 3 o superior
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	248 (59%)	77 (18%)	183 (46%)	37 (9%)
	Edema periférico	194 (46%)	13 (3%)	122 (30%)	12 (3%)
	Pirexia	171 (41%)	12 (3%)	114 (28%)	4 (1%)
	Astenia	79 (19%)	29 (7%)	54 (13%)	17 (4%)
Trastornos gastrointestinales	Mucositis	42 (10%)	6 (1%)	16 (4%)	1 (<1%)
	Náuseas	228 (54%)	27 (6%)	192 (48%)	14 (3%)
	Diarrea	184 (44%)	26 (6%)	95 (24%)	6 (1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vómitos	151 (36%)	25 (6%)	113 (28%)	15 (4%)
	Alopecia	212 (50%)	6 (1%)	21 (5%)	0
	Sarpullido	128 (30%)	8 (2%)	45 (11%)	2 (<1%)
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ^a	227 (54%)	70 (17%)	51 (13%)	3 (1%)
	Disgeusia	68 (16%)	0	33 (8%)	0
	Dolor de cabeza	60 (14%)	1 (<1%)	38 (9%)	1 (<1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	152 (36%)	23 (5%)	104 (26%)	8 (2%)
	Deshidratación	87 (21%)	31 (7%)	45 (11%)	10 (2%)
	Hipocaliemia	52 (12%)	18 (4%)	28 (7%)	6 (1%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	72 (17%)	0	30 (7%)	0
	Epistaxis	64 (15%)	1 (<1%)	14 (3%)	1 (<1%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto urinario ^b	47 (11%)	10 (2%)	20 (5%)	1 (<1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en extremidades	48 (11%)	3 (1%)	24 (6%)	3 (1%)
	Artralgia	47 (11%)	3 (1%)	13 (3%)	1 (<1%)
	Mialgia	44 (10%)	4 (1%)	15 (4%)	0
Trastornos psiquiátricos	Depresión	51 (12%)	1 (<1%)	24 (6%)	0

^a La neuropatía periférica se define por la Versión 15.0 del SMQ de neuropatía de MedDRA (amplio alcance)

^b Las infecciones del tracto urinario incluyen los términos preferentes: infección del tracto urinario, cistitis, urosepsis, infección bacteriana del tracto urinario e infección enterocócica del tracto urinario.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes adicionales que se informaron en $< 10\%$ de los pacientes con adenocarcinoma del páncreas que recibieron ABRAXANE/gemcitabina incluyeron:

7820



Infecciones e infestaciones: candidiasis oral, neumonía.
Trastornos vasculares: hipertensión.
Trastornos cardiacos: taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva.
Trastornos oculares: edema macular cistoideo.

Neuropatía periférica

Se produjo neuropatía periférica Grado 3 en 17% de los pacientes que recibieron ABRAXANE/gemcitabina en comparación con 1% de los pacientes que recibieron solo gemcitabina; ningún paciente manifestó neuropatía periférica Grado 4. La mediana del tiempo hasta la primera ocurrencia de neuropatía periférica Grado 3 en la rama ABRAXANE fue de 140 días. Tras la suspensión de la dosis de ABRAXANE, la mediana del tiempo hasta la mejoría de neuropatía periférica Grado 3 a \leq Grado 1 fue de 29 días. De los pacientes tratados con ABRAXANE con neuropatía periférica Grado 3, el 44% reanudaron ABRAXANE a una dosis reducida.

Sepsis

Se produjo sepsis en 5% de los pacientes que recibieron ABRAXANE/gemcitabina en comparación con 2% de los pacientes que recibieron solo gemcitabina. La sepsis se produjo tanto en pacientes con y sin neutropenia. Los factores de riesgo de sepsis incluyeron obstrucción biliar o presencia de un stent biliar.

Neumonitis

Se produjo neumonitis en 4% de los pacientes que recibieron ABRAXANE/gemcitabina en comparación con 1% de los pacientes que recibieron gemcitabina sola. Dos de 17 pacientes en la rama de ABRAXANE con neumonitis murieron.

6.4 Experiencia tras la comercialización con ABRAXANE y otras fórmulas de paclitaxel

A menos que se indique lo contrario, las referencias a continuación indican las reacciones adversas identificadas durante el uso tras la aprobación de ABRAXANE. Dado que estas reacciones se informaron en forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular en forma confiable la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga. En algunos casos, puede esperarse que con ABRAXANE se produzcan reacciones severas observadas con la inyección de paclitaxel.

Reacciones de hipersensibilidad

Se informaron reacciones de hipersensibilidad severas y algunas veces fatales con ABRAXANE. No se ha estudiado el uso de ABRAXANE en pacientes que previamente mostraron hipersensibilidad a la inyección de paclitaxel o a la albúmina humana.

Cardiovasculares

Hubo informes de insuficiencia cardiaca congestiva y disfunción ventricular izquierda con ABRAXANE. La mayoría de las personas había recibido tratamiento previo con fármacos cardiotóxicos, como por ejemplo antraciclinas, o padecía una enfermedad cardiaca subyacente.

Respiratorias

Hubo informes de neumonitis, neumonía intersticial y embolia pulmonar en pacientes que recibieron ABRAXANE e informes de neumonitis por radiación en pacientes que recibieron radioterapia concurrente. Se recibieron informes de fibrosis pulmonar como parte de la supervisión continua de la seguridad de la inyección de paclitaxel y ésta también puede observarse con ABRAXANE.

Neurológicas

Se informaron parálisis nerviosa craneana y paresia de las cuerdas vocales, así como la neuropatía autonómica produjo ileo paralítico.

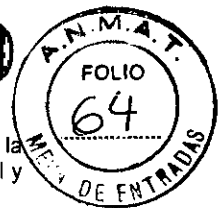
Trastornos de la visión

Los informes en la literatura de potenciales evocados visuales anormales en pacientes tratados con inyección de paclitaxel sugieren un daño persistente del nervio óptico. Esto también puede observarse con ABRAXANE.

Ha sido reportada la reducción de la agudeza visual debido a edema macular cistoide (CME) durante el tratamiento con ABRAXANE así como con otros taxanes. El CME mejora y la agudeza visual puede restitirse a su estado original luego de la suspensión del tratamiento.

Hepáticas

7820



Se recibieron informes de necrosis hepática y encefalopatía hepática que produjeron la muerte como parte de la supervisión continua de la seguridad de la inyección de paclitaxel y esto puede ocurrir tras el tratamiento con ABRAXANE.

Gastrointestinales (GI)

Hubo informes de obstrucción gastrointestinal, perforación intestinal, pancreatitis y colitis isquémica tras el tratamiento con ABRAXANE. Hubo informes de enterocolitis neutropénica (tiflitis), a pesar de la administración concomitante de G-CSF, en los pacientes tratados sólo con inyección de paclitaxel y en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Reacción en el sitio de inyección

Hubo informes de extravasación de ABRAXANE. Debido a la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorear de cerca el lugar de infusión de ABRAXANE por si se produce una posible infiltración durante la administración del medicamento.

Se informaron reacciones severas tales como flebitis, celulitis, endurecimiento, necrosis y fibrosis como parte de la supervisión continua de la seguridad de la inyección de paclitaxel. En algunos casos, el inicio de la reacción en el lugar de la inyección de paclitaxel en los pacientes inyectados se produjo durante una infusión prolongada o demoró de una semana a diez días. Se informó recurrencia de reacciones cutáneas en el lugar de una extravasación previa tras la administración de la inyección de paclitaxel en un lugar diferente, es decir, "recuerdo".

Otras reacciones clínicas

Se observaron reacciones cutáneas, incluso erupción generalizada o maculopapular, eritema y prurito con ABRAXANE. Hubo informes de casos de reacciones de fotosensibilidad, fenómeno de recuerdo de radiación y en algunos pacientes previamente expuestos a la capecitabina, se han notificado casos de eritrodisestesia palmar-plantar. Se informaron síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Hubo informes de conjuntivitis, celulitis y aumento del lagrimeo con la inyección de paclitaxel.

6.5 Exposición accidental

No se recibieron informes de exposición accidental a ABRAXANE. Sin embargo, con la inhalación de paclitaxel se informaron disnea, dolor de pecho, ardor ocular, dolor de garganta y náusea. Tras la exposición tópica, las reacciones incluyeron picazón, ardor y enrojecimiento.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El metabolismo de paclitaxel es catalizado por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4. En ausencia de estudios clínicos formales de interacciones medicamentosas, debe tenerse cuidado al administrar ABRAXANE conjuntamente con medicamentos inhibidores (por ejemplo: ketoconazol y otros antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir) o inductores (por ejemplo: rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina) conocidos de CYP2C8 o de CYP3A4.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo Categoría D [ver Advertencias y precauciones (5.9)].

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usan ABRAXANE. Sobre la base de su mecanismo de acción y los descubrimientos en animales, ABRAXANE puede causar daño fetal al administrarse a una mujer embarazada. Si este medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras recibe esta droga, debe advertírsele sobre el posible peligro para el feto. Debe advertirse a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben ABRAXANE.

La administración a ratas de partículas de paclitaxel unidas a proteínas durante la preñez, en los días de gestación 7 a 17 con dosis de 6 mg/m² (aproximadamente el 2% de la dosis diaria máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m²) provocaron toxicidad fetal, según indica la mortalidad intrauterina, aumento de las reabsorciones (hasta 5 veces), reducción del número de fetos vivos y malformaciones, reducción del peso corporal fetal y aumento de las malformaciones fetales. Las anomalías fetales incluyeron malformaciones esqueléticas y de los tejidos blandos, tales como ojos abultados, retina doblada, microftalmia y dilatación de los ventrículos cerebrales. También se produjo una incidencia menor de malformaciones esqueléticas y de los tejidos blandos con 3 mg/m²

(aproximadamente el 1% de la dosis diaria máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m^2).

8.3 Lactancia

Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche materna. Paclitaxel y/o sus metabolitos se excretaron en la leche de ratas lactantes. Dado que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas severas en lactantes, debe tomarse una decisión respecto a la continuidad o interrupción del fármaco, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

8.4 Uso pediátrico

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de ABRAXANE en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 229 pacientes de un estudio al azar que recibieron ABRAXANE para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, el 13% tenía por lo menos 65 años de edad y < 2% tenía 75 años o más. No se produjeron toxicidades notablemente más frecuentes entre los pacientes que recibieron ABRAXANE.

De los 514 pacientes en el estudio aleatorizado que recibieron ABRAXANE y carboplatino para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico, el 31% tenía 65 años de edad o más y el 3,5% tenían 75 años de edad o más. La mielosupresión, neuropatía periférica y artralgia fueron más frecuentes en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes de menos de 65 años. No se observó una diferencia total en efectividad, tal como se midió por medio de tasas de respuesta entre pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes de menos de 65 años.

De los 431 pacientes en el estudio randomizado que recibieron ABRAXANE y gemcitabina para el tratamiento de primera línea de adenocarcinoma pancreático, el 41% tenía 65 años de edad o más y el 10% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias totales en la efectividad entre pacientes que tenían 65 años o más y pacientes más jóvenes. En los pacientes de 65 años o más fue más frecuente diarrea, disminución del apetito, deshidratación y epistaxis que en los pacientes menores de 65 años. Los estudios clínicos de ABRAXANE no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes con cáncer pancreático que tuvieran 75 años y más para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

8.6 Pacientes con insuficiencia hepática

Dado que la exposición y toxicidad de paclitaxel pueden aumentar en pacientes con insuficiencia hepática, la administración de ABRAXANE debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática [ver *Dosificación y administración* (2.4), *Advertencias y precauciones* (5.6) y *Farmacología clínica* (12.3)]. ABRAXANE no se ha estudiado en combinación con gemcitabina para el tratamiento de cáncer pancreático en pacientes con bilirrubina mayor que el límite superior del normal.

8.7 Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de ABRAXANE en pacientes con insuficiencia renal.

10 SOBREDOSIS

No se conocen antídotos para la sobredosis de ABRAXANE. Las principales complicaciones previstas de la sobredosis serían la mielosupresión de la médula ósea, neuropatía periférica y mucositis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

11 DESCRIPCIÓN

ABRAXANE, para suspensión inyectable (partículas de paclitaxel unidas a proteína para suspensión inyectable) (unidas a albúmina) es una forma de paclitaxel unido a albúmina con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 130 nanómetros. Paclitaxel existe en las partículas en estado no cristalino y amorfo. ABRAXANE se suministra como polvo blanco a amarillo, estéril, liofilizado para reconstitución con 20 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP antes de la infusión intravenosa. Cada vial descartable contiene 100 mg de paclitaxel (unido a albúmina humana) y aproximadamente 900 mg de albúmina humana (que

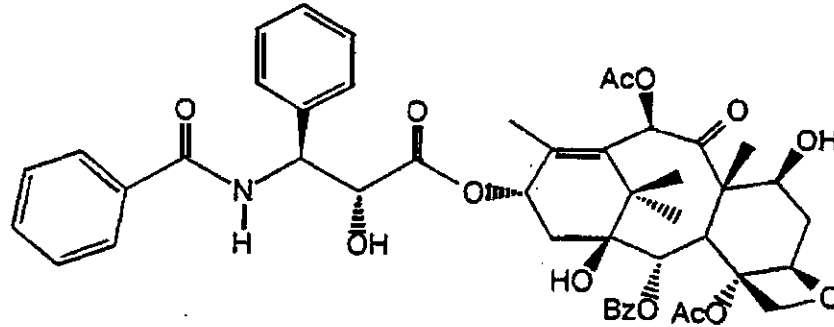
820



contiene caprilato de sodio y acetiltryptofanato de sodio). Cada mililitro (ml) de suspensión reconstituida contiene 5 mg de paclitaxel. ABRAXANE no contiene solventes.

El agente activo de ABRAXANE es paclitaxel, un inhibidor de microtúbulos. La denominación química de paclitaxel es 5 β ,20-Epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina.

Paclitaxel tiene la siguiente fórmula estructural:



Paclitaxel es un polvo cristalino blanco a blanquecino cuya fórmula empírica es C₄₇H₅₁NO₁₄ y su peso molecular es 853,91. Es altamente lipofílico, insoluble en agua y se funde a aproximadamente 216°C a 217°C.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

ABRAXANE es un inhibidor de microtúbulos que estimula el ensamblado de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo su despolimerización. Esta estabilización inhibe la dinámica de reorganización normal de la red de microtúbulos, esencial para las funciones celulares vitales en las fases mitótica e interfase. Paclitaxel induce la formación de grupos anormales o "haces" de microtúbulos a lo largo de todo el ciclo celular y de usos múltiples de microtúbulos durante la mitosis.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Estudios clínicos determinaron la farmacocinética de paclitaxel total tras perfusiones de 30 a 180 minutos de ABRAXANE con niveles de dosis de 80 a 375 mg/m². Los niveles de dosis de mg/m² se refieren a mg de paclitaxel en ABRAXANE. Tras la administración intravenosa de ABRAXANE, las concentraciones plasmáticas de paclitaxel disminuyeron en forma bifásica; la disminución rápida inicial representa la distribución al compartimiento periférico y la segunda fase más lenta representa la eliminación de la droga. La vida media terminal fue de aproximadamente 27 horas.

La exposición a la droga (AUCs) fue proporcional a la dosis de 80 a 375 mg/m² y la farmacocinética de paclitaxel fue independiente de la duración de la administración de ABRAXANE. Con la dosis de 260 mg/m² para cáncer de mama metastásico, la concentración máxima media de paclitaxel, que se produjo al finalizar la infusión, fue de 18,741 ng/ml. El clearance total medio fue de 15 l/h/m². El volumen medio de distribución fue de 632 l/m², lo cual indicó una distribución extravascular amplia y/o unión al tejido de paclitaxel.

Los datos farmacocinéticos de 260 mg/m² de ABRAXANE administrado durante una infusión de 30 minutos se compararon con la farmacocinética de 175 mg/m² de inyección de paclitaxel durante una infusión de 3 horas. El clearance fue mayor (43%) y el volumen de distribución de ABRAXANE también fue mayor (53%) al de la inyección de paclitaxel. Las diferencias en la concentración máxima (C_{max}) y la C_{max} corregida con la dosis reflejaron diferencias en la dosis total y en la tasa de infusión. No hubo diferencias en las vidas medias terminales.

Distribución

Estudios *in vitro* de unión a las proteínas séricas humanas usando concentraciones de paclitaxel que variaron de 0,1 a 50 μ g/ml indicaron que entre el 89% y el 98% de la droga se une; la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectaron la unión a la proteína de paclitaxel.

Metabolismo

Estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano y preparados de tejidos mostraron que paclitaxel fue metabolizado principalmente a 6 α -hidroxipaclitaxel por CYP2C8; y a dos metabolitos menores, 3'-*p*-hidroxipaclitaxel y 6 α , 3'-*p*-dihidroxipaclitaxel, por CYP3A4. *In vitro*, el metabolismo de paclitaxel a 6 α -hidroxipaclitaxel fue inhibido por una cantidad de agentes (ketoconazol, verapamilo, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, tenipósido, etopósido y vincristina), pero las concentraciones usadas excedieron las encontradas *in vivo* tras dosis terapéuticas normales. La testosterona, el 17 α -etnil estradiol, el ácido retinoico y quercetina, un inhibidor específico de CYP2C8, también inhibieron la formación de 6 α -hidroxipaclitaxel *in vitro*. La farmacocinética de paclitaxel también puede modificarse *in vivo* como consecuencia de las interacciones con compuestos que son medios, inductores o inhibidores de CYP2C8 y/o CYP3A4 [ver *Interacciones medicamentosas (7)*].

Excreción

Tras una infusión de 30 minutos de dosis de 260 mg/m² de ABRAXANE, los valores medios de la recuperación urinaria acumulativa de la droga no metabolizada (4%) indicaron un amplia clearance no renal. Menos del 1% de la dosis total administrada se excretó en la orina como los metabolitos 6 α -hidroxipaclitaxel y 3'-*p*-hidroxipaclitaxel. La excreción fecal fue aproximadamente el 20% de la dosis total administrada.

Efecto de la insuficiencia hepática

Se evaluó el perfil farmacocinético de ABRAXANE administrado como una infusión de 30 minutos en 15 de 30 pacientes con tumor sólido con insuficiencia hepática de leve a severa definida por los niveles de bilirrubina sérica y por los niveles de AST. No fueron admitidos los pacientes con AST > 10 x ULN o bilirrubina > 5 x ULN. Las dosis de ABRAXANE se asignaron sobre la base del grado de insuficiencia hepática, según se describe a continuación:

- Leve (bilirrubina > ULN a $\leq 1,25$ x ULN y AST > ULN y < 10 x ULN): 260 mg/m²
- Moderada (bilirrubina 1,26 a 2 x ULN y AST > ULN y < 10 x ULN): 200 mg/m²
- Severa (bilirrubina 2,01 a 5 x ULN y AST > ULN y < 10 x ULN): 130 mg/m²

La dosis de 260 mg/m² para la insuficiencia hepática leve y la de 200 mg/m² para la insuficiencia hepática moderada dieron como resultado las exposiciones a paclitaxel dentro de la variación observada en pacientes con función hepática normal (AUC_{0-∞} media = 14.789 \pm 6.703 hr*ng/mL). La dosis de 130 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática severa produjo exposiciones a paclitaxel inferiores a las observadas en sujetos normales. Además, los pacientes con insuficiencia hepática severa tuvieron valores de nadir del recuento de neutrófilos absoluto (ANC) del ciclo 1 medio mayores a los de la insuficiencia hepática leve y moderada. La Tabla 11 resume los valores de AUC observados en el estudio.

La dosis de 200 mg/m² no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa, pero el pronóstico es ajustar la AUC de paclitaxel a la variación observada en pacientes con función hepática normal. No hay datos de los pacientes con AST > 10 x ULN y bilirrubina > 5 x ULN [ver *Dosificación y administración (2.3)*, y *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Tabla 11: Exposición (AUC_{0-∞}) de ABRAXANE administrado en forma IV durante 30 minutos en pacientes con insuficiencia hepática

	Leve (n=5)	Moderada (n=5)	Severa ^a (n=5)
Dosis	260 mg/m ²	200 mg/m ²	130 mg/m ²
AUC _{inf} (h*ng/ml)			
Media \pm SD	17434 \pm 11454	14159 \pm 13346	9187 \pm 6475
Mediana (variación)	13755 (7618, 35262)	7866 (5919, 37613)	6134 (5627, 20684)

^a bilirrubina de 2,01 a 5,0 x ULN y AST > ULN y < 10 x ULN

Efecto de la insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la eliminación de ABRAXANE [ver *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Interacciones farmacocinéticas entre carboplatino y ABRAXANE

La administración de carboplatino inmediatamente después de completar la infusión de ABRAXANE en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no causó cambios clínicamente importantes en la exposición a paclitaxel. La media de AUC_{inf} observada de carboplatino libre fue aproximadamente un 23% más alta que el valor a alcanzar (6 min*mg/mL) pero su vida media y el clearance fueron consistentes con los reportados en la ausencia de paclitaxel.

Interacciones farmacocinéticas entre ABRAXANE y gemcitabina

No se han estudiado las interacciones farmacocinéticas entre ABRAXANE y gemcitabina en humanos

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de ABRAXANE.

Paclitaxel ha demostrado ser clastogénico *in vitro* (induce aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) e *in vivo* (test de micronúcleos en ratones). ABRAXANE no produjo mutagenicidad en el test de Ames o en el ensayo de mutación génica CHO/HGPRT.

La administración a ratas macho de 42 mg/m² de partículas de paclitaxel unidas a proteínas sobre una base semanal (aproximadamente el 16% de la exposición máxima diaria recomendada para humanos sobre la base de la superficie corporal) por 11 semanas antes del apareamiento con ratas hembra no tratadas produjo una reducción significativa de la fertilidad, acompañada por una disminución de las tasas de preñez y un aumento de la pérdida de embriones en las hembras apareadas. También se observó una baja incidencia de anomalías fetales esqueléticas y del tejido blando con dosis de 3 y 12 mg/m²/semana en este estudio (aproximadamente del 1 al 5% de la exposición máxima diaria recomendada para humanos sobre la base de mg/m²). Se observó atrofia/degeneración testicular en estudios toxicológicos de dosis única en roedores a los que se les administraron partículas de paclitaxel unidas a proteínas con dosis inferiores a la dosis recomendada para humanos; las dosis fueron de 54 mg/m² en roedores y 175 mg/m² en perros.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Cáncer de mama metastásico

Datos procedentes de 106 pacientes reclutados en dos ensayos clínicos abiertos no controlados y de 460 pacientes inscriptos en un ensayo comparativo y aleatorio avalan el uso de ABRAXANE en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Ensayos abiertos de un solo grupo

En un ensayo, se administró una dosis de 175 mg/m² de ABRAXANE en infusión durante 30 minutos a 43 pacientes con cáncer de mama metastásico. El segundo ensayo utilizó una dosis de 300 mg/m² en infusión de 30 minutos en 63 pacientes con cáncer de mama metastásico. Los ciclos se administraron con intervalos de 3 semanas. Se observaron respuestas objetivas en ambos estudios.

Ensayo comparativo y aleatorio

Este ensayo multicéntrico se realizó en 460 pacientes con cáncer de mama metastásico, que fueron distribuidos al azar para recibir ABRAXANE a una dosis de 260 mg/m² dada como infusión de 30 minutos o una inyección de paclitaxel de 175 mg/m² dada como infusión de 3 horas. El 64% de los pacientes tenía una alteración del estado funcional (ECOG 1 ó 2) al comienzo del ensayo; el 79 % tenía metástasis viscerales; y el 76 % presentaba > 3 localizaciones metastásicas. El 14 % de los pacientes no había recibido quimioterapia previa, el 27 % había recibido quimioterapia sólo durante el tratamiento adyuvante, el 40 % como tratamiento de la enfermedad metastásica y el 19 % como tratamiento adyuvante y metastásico. El 59 % de los pacientes recibió el medicamento de estudio como terapia en segunda línea o posteriores. El 77 % de los pacientes había recibido tratamiento previo con antraciclinas.

En este ensayo, los pacientes de la rama de tratamiento con ABRAXANE tenían una tasa de respuesta de la lesión a tratar reconciliada estadística y significativamente mayor (el punto final primario del ensayo) del 21,5% (95% CI: del 16,2% al 26,7%), comparado con el 11,1% (95% CI: del 6,9% al 15,1%) para los pacientes de la rama de tratamiento con inyección de paclitaxel. Ver Tabla 7. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia general entre las dos ramas del estudio.

Tabla 12: Resultados de eficacia del ensayo aleatorizado de cáncer de mama metastásico

		ABRAXANE 260 mg/m ²	Inyección de paclitaxel de 175 mg/m ²
Tasa de respuesta de lesión a tratar reconciliada (objetivo primario)*			
Todos los pacientes distribuidos al azar	Tasa de respuesta [95% CI]	50/233 (21,5%) [16,19% – 26,73%]	25/227 (11,1%) [6,94% – 15,09%]
	Valor p [†]	0,003	
Pacientes que fallaron en la quimioterapia de combinación o tuvieron recidiva dentro de los 6 meses de la	Tasa de respuesta [95% CI]	20/129 (15,5%) [9,26% – 21,75%]	12/143 (8,4%) [3,85% – 12,94%]

quimioterapia adyuvante^c

^a La tasa de respuesta de la lesión a tratar reconciliada (TLRR) fue el punto final específico del protocolo definido en forma prospectiva, sobre la base de una evaluación radiológica independiente de las respuestas del tumor reconciliadas con las respuestas del investigador (que también incluyeron información clínica) para los primeros 6 ciclos de terapia. La TLRR reconciliada fue inferior a las Tasas de Respuestas Informadas del investigador, que se basaron en todos los ciclos de terapia.

^b Del test de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por 1ª línea vs. > terapia de 1ª línea.

^c La terapia anterior incluyó una antraciclina, a menos que estuviese clínicamente contraindicada.

14.2 Cáncer de pulmón no microcítico

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado en 1052 pacientes sin tratamiento quimioterápico previo con cáncer de pulmón no microcítico en etapa IIIb/IV para comparar ABRAXANE en combinación con carboplatino con inyección de paclitaxel en combinación con carboplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. ABRAXANE fue administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos a una dosis de 100 mg/m² en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La inyección de paclitaxel fue administrada como una infusión intravenosa durante 3 horas a una dosis de 200 mg/m², luego de la premedicación. En ambos grupos de tratamiento, carboplatino fue administrado a una dosis de AUC = 6 mg·min/mL de forma intravenosa en el día 1 de cada ciclo 21 días luego de completar la ABRAXANE/infusión de paclitaxel. El tratamiento fue administrado hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de una toxicidad no aceptable. La medida de resultado de eficacia primaria fue la tasa de respuesta total tal como determinó el comité central de revisión independiente por medio de las normativas RECIST (Versión 1.0).

En la población con intención de tratar (todos aleatorizados), la mediana de edad era de 60 años, el 75% eran hombres, el 81% eran de raza blanca, el 49% tenían un adenocarcinoma, el 43% tenían cáncer de pulmón de células escamosas, el 76% tenía la escala ECOG PS 1, y el 73% fumaba o había fumado. Los pacientes recibieron una mediana de 6 ciclos de tratamiento en ambos grupos de estudio.

Los pacientes en el grupo ABRAXANE/carboplatino tuvieron una mayor tasa de respuesta total estadísticamente significativa en comparación con pacientes en el grupo de inyección de paclitaxel/carboplatino [(33% versus 25%) ver Tabla 13]. No había una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida total entre los dos grupos de estudio.

Tabla 13: Resultados de eficacia del ensayo de cáncer de pulmón no microcítico aleatorizado (Población con intención de tratar)

	ABRAXANE (100 mg/m² semanales) + carboplatino (N=521)	Inyección Paclitaxel (200 mg/m² cada 3 semanas) + carboplatino (N=531)
Tasa de respuesta total (ORR)		
Respuesta total confirmada completa o parcial, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% CI	28,6; 36,7	21,2; 28,5
Valor P (prueba de Chi-cuadrado)		0,005
Mediana DoR en meses (95% CI)	6,9 (5,6; 8,0)	6,0 (5,6; 7,1)
Índice de respuesta total por histología		
Carcinoma/Adenocarcinoma	66/254 (26%)	71/264 (27%)
Carcinoma de células escamosas	94/229 (41%)	54/221 (24%)
Carcinoma de células grandes	3/9 (33%)	2/13 (15%)
Otro	7/29 (24%)	5/33 (15%)

CI = intervalo de confianza; DoR= Duración de la respuesta

14.3 Adenocarcinoma del páncreas

Se realizó un estudio abierto, randomizado, multinacional y multicéntrico en 861 pacientes que comparó ABRAXANE más gemcitabina frente a monoterapia de gemcitabina como tratamiento de primera línea del adenocarcinoma metastásico del páncreas. Los criterios clave de elegibilidad fueron estado funcional de Karnofsky (KPS) ≥70, nivel normal de bilirrubina, niveles de transaminasa ≤2,5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o ≤5 veces el ULN para pacientes con metástasis del hígado, sin quimioterapia citotóxica previa en el escenario adyuvante o para enfermedad metastásica, sin infección activa en curso que

7820



requiera terapia sistémica, y sin antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. Los pacientes con una rápida disminución del KPS ($\geq 10\%$) o albúmina sérica ($\geq 20\%$) durante el período de selección de 14 días previo a la randomización del estudio no fueron elegibles.

Se randomizaron 861 pacientes (1:1) en la rama ABRAXANE/gemcitabina (N = 431) o en la rama gemcitabina (N = 430). La randomización se estratificó por región geográfica (Australia, Europa Occidental, Europa del Este o Norteamérica), KPS (70 a 80 vs. 90 a 100), y la presencia de metástasis hepática (sí vs. no). Los pacientes randomizados en ABRAXANE/gemcitabina recibieron ABRAXANE 125 mg/m² como infusión intravenosa durante 30-40 minutos seguido de gemcitabina 1000 mg/m² como infusión intravenosa durante 30-40 minutos en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes randomizados en gemcitabina recibieron 1000 mg/m² como infusión intravenosa durante 30-40 minutos semanalmente por 7 semanas seguido de un período de descanso de 1 semana en el Ciclo 1, luego como 1000 mg/m² en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo subsiguiente de 28 días. Los pacientes en ambas ramas recibieron tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable. La principal medición de resultados de eficacia fue la sobrevida total (OS). Otras mediciones de resultados fueron la sobrevida libre de progresión (PFS) y la tasa de respuesta total (ORR), ambas evaluadas mediante revisión radiológica cegada central independiente usando RECIST (versión 1.0).

En la población con intención de tratar (todos randomizados), la mediana de la edad fue de 63 años (rango 27-88 años) con 42% ≥ 65 años; el 58% eran hombres; el 93% eran de raza blanca y el KPS era de 90-100 en el 60%. Las características de la enfermedad incluyeron 46% de pacientes con 3 o más sitios metastásicos; 84% de los pacientes tenía metástasis del hígado; y la ubicación de la lesión pancreática primaria fue en la cabeza (43%), en el cuerpo (31%) o en la cola (25%) del páncreas.

En la Tabla 14 se muestran los resultados de la sobrevida total, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta total.

Tabla 14: Resultados de eficacia del ensayo aleatorizado en pacientes con Adenocarcinoma de Páncreas (Población con intención de tratar)

	ABRAXANE (125 mg/m ²) y gemcitabina (N = 431)	Gemcitabina (N = 430)
Sobrevida total		
Cantidad de muertes, n (%)	333 (77)	359 (83)
Mediana de sobrevida total (meses)	8,5	6,7
IC 95%	7,9; 9,5	6,0; 7,2
HR (IC 95%) ^a	0,72 (0,62; 0,83)	
Valor p ^b	<0,0001	
Sobrevida libre de progresión^c		
Muerte o progresión, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediana de sobrevida libre de progresión (meses)	5,5	3,7
IC 95%	4,5; 5,9	3,6; 4,0
HR (IC 95%) ^a	0,69 (0,58; 0,82)	
Valor p ^b	<0,0001	
Tasa de respuesta total^c		
Respuesta total completa o parcial confirmada, n (%)	99 (23)	31 (7)
IC 95%	19,1; 27,2	5,0; 10,1
Valor p ^d	<0,0001	

IC = intervalo de confianza, HR = ratio de riesgo de ABRAXANE más gemcitabina/gemcitabina, ITT = población con intención de tratar.

^aModelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.

^bPrueba de log-rank estratificado por región geográfica (Norteamérica vs. otros), puntaje de estado funcional de Karnofsky (70 a 80 vs. 90 a 100), y presencia de metástasis hepática (sí vs. no).

^cSobre la base de una evaluación de revisión radiológica independiente.

^dPrueba Chi-cuadrado.

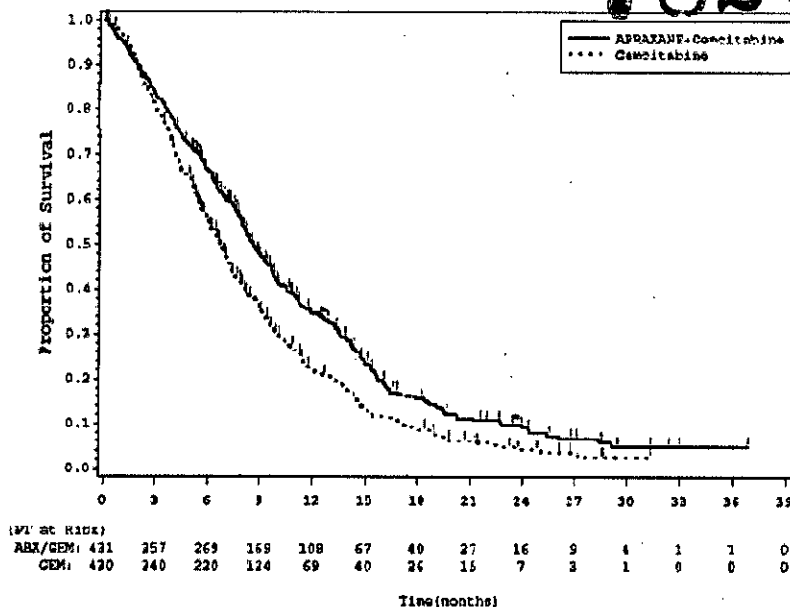
En análisis exploratorios realizados en subgrupos clínicamente relevantes con una cantidad suficiente de individuos, los efectos del tratamiento en la sobrevida total fueron similares a aquellos observados en la población total del estudio.

Figura 1. Curva Kaplan-Meier de sobrevida total (población con intención de tratar)
[Ver figura en documento original.]

Figura 1: Curva de la sobrevida total (Población con intención de tratar) de Kaplan - Meier



7820



15 REFERENCIAS

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63:1172-1193.
4. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

Envase conteniendo 1 vial.

16.2 Almacenamiento

Almacenar a temperatura no mayor de 25°C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz intensa.

16.3 Manipulación y eliminación

Deben tenerse en cuenta los procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de drogas anticancerígenas. Se publicaron varias guías sobre este tema [ver Referencias (15)]. No existe un acuerdo general con relación a que todos los procedimientos recomendados en las guías son necesarios o apropiados.

17 INFORMACIÓN DE CONSULTA DEL PACIENTE

- La inyección de Abraxane puede causar daño fetal. Aconseje a las pacientes que eviten quedar embarazadas mientras reciben este medicamento. Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos efectivos [ver Advertencias y Precauciones (5.8) y Uso en poblaciones específicas (8.1)].
- Los hombres deben evitar engendrar un hijo mientras reciben Abraxane [ver Advertencias y precauciones (5.9)].
- Debe informarse a los pacientes sobre el riesgo de un bajo recuento de células sanguíneas e infecciones severas y de amenaza de vida e instruirlos para que entren inmediatamente en contacto con su médico si tienen fiebre o evidencia de infección. [ver Advertencias y precauciones (5.1), (5.3)].

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

7820



- Debe instruirse a los pacientes para que entren en contacto con su médico si tienen vómitos, diarrea, signos de deshidratación, tos o dificultad para respirar, o signos de reacción alérgica persistentes.
- Debe informarse a los pacientes que con frecuencia se produce neuropatía sensitiva con Abraxane y los pacientes deben informar a sus médicos si aparecen entumecimiento, hormigueo, dolor o debilidad en las extremidades [ver Advertencias y precauciones (5.2)].
- Explique a los pacientes que con frecuencia se producen alopecia, fatiga/astenia y mialgia/artralgia con ABRAXANE.
- Indicar a los pacientes que contacten a su médico en caso de signos de una reacción alérgica, que podría ser severa y a veces fatal [ver Advertencias y precauciones (5.5)].
- Indicar a los pacientes que contacten a su médico inmediatamente en caso de aparición súbita de tos seca persistente, o dificultad para respirar [ver Advertencias y precauciones (5.4)].

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en: Abraxis BioScience, LLC. 620 N. 51st Avenue, Phoenix, Arizona, 85043, Estados Unidos de América.

Acondicionamiento: MONTE VERDE S.A Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57089

Dirección Técnica: Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

MONTE VERDE S.A. Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

7820



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ABRAXANE® PACLITAXEL 100 MG POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Leer esta Información para el paciente antes de empezar a recibir ABRAXANE y antes de cada infusión. Estos datos no sustituyen la conversación con su médico sobre su estado clínico y su tratamiento.

¿Qué es ABRAXANE?

ABRAXANE es un medicamento para el cáncer extendido de venta bajo receta archivada usado para:

- cáncer de avanzado en personas que ya han recibido otros medicamentos para el cáncer,
- cáncer de pulmón no microcítico avanzado, en combinación con carboplatino en personas que no pueden ser tratadas con cirugía o radiación.
- cáncer pancreático avanzado, cuando se utiliza en combinación con gemcitabina como el primer medicamento para el cáncer pancreático avanzado.

Se desconoce si ABRAXANE es seguro o efectivo en niños.

¿Quién no debe recibir ABRAXANE?

No reciba ABRAXANE si:

- tiene un recuento de glóbulos blancos inferior a 1.500 células/mm³.
- ha tenido una reacción alérgica severa a ABRAXANE.

¿Qué debo informarle a mi médico antes de recibir ABRAXANE?

Antes de recibir ABRAXANE, informe a su médico si:

- tiene problemas hepáticos o renales.
- tiene cualquier otra enfermedad,
- es un hombre que planea engendrar un hijo. No debe engendrar un hijo durante el tratamiento con ABRAXANE. ABRAXANE puede dañar al feto de su pareja. Informe a su médico si esto lo preocupa.
- está embarazada o planea quedar embarazada. ABRAXANE puede dañar al feto. No debe quedar embarazada mientras recibe ABRAXANE. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos efectivos de control de la natalidad (anticonceptivos). Hable con su médico sobre la mejor forma para evitar un embarazo mientras recibe ABRAXANE.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si ABRAXANE pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si recibirá ABRAXANE o amamantará.

Informe a su médico todos los medicamentos que toma, incluso medicamentos con o sin receta, vitaminas y suplementos herbáceos.

Conozca todos los medicamentos que toma. Tenga una lista para mostrarle a su médico o farmacéutico cada vez que reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo recibiré ABRAXANE?

- Su médico le recetará ABRAXANE de acuerdo con la cantidad adecuada para usted.
- No es necesaria una medicación previa para evitar reacciones alérgicas para recibir ABRAXANE. Puede requerirse medicación previa si usted tuvo previamente una reacción alérgica al ABRAXANE. En caso de que haya tenido una reacción alérgica severa, no debe volver a utilizar ABRAXANE.
- ABRAXANE se le suministrará por infusión intravenosa (IV) en la vena.
- Su médico debe realizarle análisis de sangre regulares mientras recibe ABRAXANE.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ABRAXANE?

ABRAXANE puede provocar efectos secundarios serios, incluso:

- disminución del recuento de células sanguíneas. ABRAXANE puede provocar una disminución severa de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos importante para combatir las infecciones bacterianas) y plaquetas (importantes para la coagulación y para controlar el sangrado). Su médico verificará el recuento de células sanguíneas durante el tratamiento con ABRAXANE y tras su finalización.

7820



- entumecimiento, hormigueo, dolor o debilidad en las manos o pies (neuropatía).
- Infección severa (sepsis). Si recibe ABRAXANE en combinación con gemcitabina, las infecciones pueden ser severas y conducir a la muerte. Informe a su médico de inmediato si presenta fiebre (temperatura mayor de 100,4°F) o manifiesta signos de infección.
- Problemas pulmonares o de respiración. Si recibe ABRAXANE en combinación con gemcitabina, los problemas pulmonares o de respiración pueden ser severos y conducir a la muerte. Informe a su médico de inmediato si presenta una aparición súbita de tos seca persistente o dificultad para respirar.
- Reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas a ABRAXANE pueden ser severas y conducir a la muerte.

Los efectos secundarios más comunes de ABRAXANE incluyen:

- pérdida de cabello.
- entumecimiento, hormigueo, dolor o debilidad en las manos o pies.
- latidos cardíacos anormales.
- Cansancio.
- dolor en las articulaciones y muscular.
- cambios en los análisis de la función hepática.
- sarpullido,
- bajo recuento de glóbulos rojos (anemia). Los glóbulos rojos llevan oxígeno a los tejidos del cuerpo. Informe a su médico si se siente débil, cansado o le cuesta respirar.
- Náuseas y vómitos,
- infecciones. Si tiene fiebre u otros signos de infección, informe inmediatamente a su médico.
- Diarrea.
- pérdida de líquidos corporales (deshidratación),
- hinchazón de manos o pies.
-

Éstos no son todos los posibles efectos secundarios de ABRAXANE. Para mayor información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para que lo aconseje sobre los efectos secundarios. Puede informar efectos secundarios al Departamento Científico: Tel.(011) 4509-7100.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de ABRAXANE.

A veces los medicamentos se recetan para fines que no son los indicados en el prospecto de Información para el paciente.

Este prospecto de Información para el paciente resume la información importante sobre ABRAXANE. Si desea tener más información, hable con su médico. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información sobre ABRAXANE que es proporcionada a los profesionales de la salud.

Para más información, llame al Departamento Científico: Tel.(011) 4509-7100.

¿Cuáles son los componentes de ABRAXANE?

Componente activo: paclitaxel (unido a albúmina humana).
Otros componentes: albúmina humana.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en: Abraxis BioScience, LLC. 620 N. 51st Avenue, Phoenix, Arizona, 85043, Estados Unidos de América.

Acondicionamiento: MONTE VERDE S.A Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57089

Dirección Técnica: Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

MONTE VERDE S.A. Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

Revisión: Septiembre de 2013
ABRPPI.006 09/13

Versión: ABR_002/Nov13

MONTE VERDE S.A
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

Página 23 de 23

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA