



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

DISPOSICIÓN N°

0 4 8 1

BUENOS AIRES,

20 ENE. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013239-15-1 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 para la Especialidad Medicinal denominada ABRAXANE / PACLITAXEL ALBUMINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSION INYECTABLE, PACLITAXEL ALBUMINA (PACLITAXEL 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.

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

dvp



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

DISPOSICIÓN N°

0 4 8 1

Que a fojas 283 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ABRAXANE / PACLITAXEL ALBUMINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSION INYECTABLE, PACLITAXEL ALBUMINA (PACLITAXEL 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 89 a 166.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1893/13 los prospectos autorizados por las fojas 89 a 114, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

dvp



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

DISPOSICIÓN N° 481

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 y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013239-15-1

DISPOSICIÓN N° 0481

Jfs

**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

d.vp



*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 N° **0481** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 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 ALBUMINA,  
Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSION INYECTABLE, PACLITAXEL ALBUMINA (PACLITAXEL 100 mg).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1893/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-022261-12-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5705/14	Prospectos de fs. 89 a 166, corresponde desglosar de fs. 89 a 114.

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

dup



*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 N°  
57.089 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **20. ENF. 2016** del mes de.....

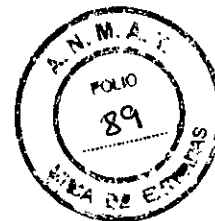
Expediente N° 1-0047-0000-013239-15-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

**0 4 8 1**

**DR. ROBERTO LEIDE**  
Subadministrador Nacional  
**A.N.M.A.T.**



0 4 8 11

PROYECTO DE PROSPECTO

**ABRAXANE®  
PACLITAXEL ALBUMINA (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/mm<sup>3</sup>. 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, 6.3)*].
- 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.
<i>Luego de la reconstitución, cada ml de la suspensión contiene 5 mg de paclitaxel (como paclitaxel albúmina)</i>	

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**

ABR.PI AR\_004/Aug 15/ABRPI.009/PPI 009 07/15

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

Página 1 de 26

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

JVP

0481



### 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. Administrar carboplatino en el Día 1 de cada ciclo de 21 días inmediatamente después de ABRAXANE [ver Estudios clínicos (14.2)]

### 2.3 Adenocarcinoma del páncreas

La dosis recomendada de ABRAXANE® es 125 mg/m<sup>2</sup> 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 (bilirrubina total mayor que el ULN y menor o igual a 1,5 x ULN y aspartato amonotransferasa [AST] menor o igual a 10 x ULN), independientemente de la indicación.

No administrar ABRAXANE a pacientes con adenocarcinoma metastásico del páncreas que tengan insuficiencia hepática moderada a severa.

No administrar ABRAXANE a pacientes con bilirrubina total mayor de 5 x ULN o AST mayor de 10 x ULN independientemente de la indicación, ya que no se ha estudiado a estos pacientes.

La Tabla 1 muestra las recomendaciones de ajuste de la dosis para el primer curso de terapia.

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

	Niveles de SGOT (AST)		Niveles de bilirrubina	DOSIS DE ABRAXANE <sup>®a</sup>		
				MBC	NSCLC	Adenocarcinoma del Páncreas <sup>c</sup>
Leve	< 10 x ULN	Y	> ULN a ≤ 1,5 x ULN	260 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	125 mg/m <sup>2</sup>
Moderada	< 10 x ULN		1,5 a ≤ 3 x ULN	200 mg/m <sup>2b</sup>	80 mg/m <sup>2</sup>	no recomendado
Severa	< 10 x ULN		> 3 a ≤ 5 x ULN	200 mg/m <sup>2b</sup>	80 mg/m <sup>2c</sup>	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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> El aumento de la dosis a 260 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con cáncer de mama metastásico o a 100 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico debe considerarse en ciclos subsiguientes si el paciente tolera la dosis reducida durante 2 ciclos.

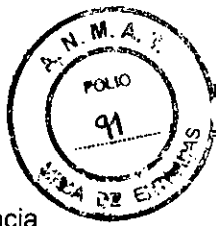
<sup>c</sup> Los pacientes con niveles de bilirrubina por encima del límite superior de normal fueron excluidos de los estudios clínicos para cáncer pancreático o de pulmón..

### 2.5 Recomendaciones de reducción de la dosis/Discontinuación

#### Cáncer de mama metastásico

En los pacientes que presentan neutropenia severa (neutrófilos <500 células/mm<sup>3</sup> durante una semana o más) o neuropatía sensitiva severa durante el tratamiento con ABRAXANE®, debe

0481



reducirse la dosis a 220 mg/m<sup>2</sup> en los ciclos posteriores de ABRAXANE<sup>®</sup>. En caso de recurrencia de neutropenia severa o de neuropatía sensitiva severa, efectuar una nueva reducción de la dosis a 180 mg/m<sup>2</sup>. 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<sup>®</sup> [ver Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1 y 5.2) y Reacciones adversas (6.1)].

#### Cáncer de pulmón no microcítico

- No administrar ABRAXANE<sup>®</sup> en el día 1 del ciclo hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea al menos de 1.500 células/mm<sup>3</sup> y el recuento plaquetario sea al menos de 100.000 células/mm<sup>3</sup> [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/mm<sup>3</sup> y un recuento de plaquetas de al menos 100.000 células/mm<sup>3</sup>, en el día 1 o un recuento absoluto de neutrófilos de al menos 500 células/mm<sup>3</sup> y un recuento de plaquetas de al menos 50.000 células/mm<sup>3</sup> en los días 8 o 15 del ciclo. Al reiniciar la dosis, reducir permanentemente las dosis de ABRAXANE<sup>®</sup> y carboplatino, tal como figura en la Tabla 2.
- Suspender ABRAXANE<sup>®</sup> en caso de neuropatía periférica de Grado 3-4. Retomar ABRAXANE<sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> semanal (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis de Carboplatino cada 3 semanas (AUC mg·min/mL)
Fiebre neutropénica (ANC menor a 500/mm <sup>3</sup> con fiebre >38°C) ○ Retraso del próximo ciclo de más de 7 días en caso de ANC menor a 1500/mm <sup>3</sup> ○ ANC menor a 500/mm <sup>3</sup> durante más de 7 días	Primera	75	4,5
	Segunda	50	3
	Tercera	Discontinuar tratamiento	
Recuento plaquetario menor a 50.000/mm <sup>3</sup>	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**

dvp



0481'



Nivel de dosis	ABRAXANE® (mg/m <sup>2</sup> )	Gemcitabina (mg/m <sup>2</sup> )
Dosis completa	125	1000
1 <sup>era</sup> reducción de dosis	100	800
2 <sup>da</sup> 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 <sup>3</sup> )		Recuento de plaquetas (células/mm <sup>3</sup> )	ABRAXANE®/Gemcitabina
Día 1	< 1500	O	< 100.000	Posponer las dosis hasta la recuperación
Día 8	500 a < 1000	O	50.000 a < 75.000	Reducir 1 nivel de dosis
	< 500	O	< 50.000	Suspender dosis
Día 15: Si las dosis del Día 8 se redujeron o se administraron sin modificación:				
	500 a < 1000	O	50.000 a < 75.000	Reducir 1 nivel de dosis del Día 8
	< 500	O	< 50.000	Suspender dosis
Día 15: Si las dosis del Día 8 se suspendieron:				
	≥ 1000	O	≥ 75.000	Reducir 1 nivel de dosis del Día 1
	500 a < 1000	O	50.000 a < 75.000	Reducir 2 niveles de dosis del Día 1
	< 500	O	< 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 ≥ 1500; reanudar en el nivel de dosis inmediato inferior	
Neuropatía periférica: Grado 3 o 4	Suspender hasta que mejore a ≤ 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 ≤ Grado 1; reanudar en el nivel de dosis inmediato inferior	

## 2.6 Precauciones de preparación y administración

d  
UP

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.

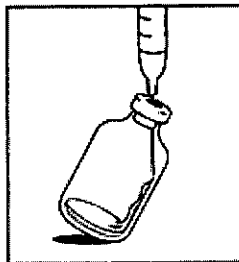
Debido a la posibilidad de extravasación, es aconsejable monitorear de cerca el lugar de infusión por si ésta se produce durante la administración del medicamento. Limitando el tiempo de infusión de ABRAXANE® a 30 minutos, de acuerdo a las instrucciones, se reduce la probabilidad de reacciones asociadas a la infusión [ver *Reacciones adversas* (6.4)].

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* (5.5)].

### 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.



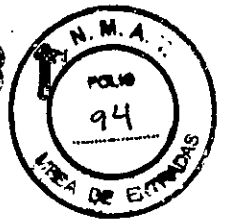
3. NO INYECTAR la solución de cloruro de sodio al 0,9%, USP, directamente sobre el polvo liofilizado ya que se producirá espuma.
4. Una vez que se haya completado la inyección, dejar reposar el vial durante por lo menos 5 minutos para asegurar la humectación adecuada del polvo liofilizado.
5. Agitar 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.

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.

Calcular el volumen de dosis total exacta de suspensión de 5 mg/ml necesaria para el paciente y extraer lentamente el volumen de dosis de la suspensión reconstituida de la(s) ampolla(s) e introducirlo en la jeringa: Volumen de dosis (ml) = Dosis total (mg)/5 (mg/ml)

048



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®. El uso de dispositivos médicos que contengan aceite siliconado como lubricante (es decir, jeringas y bolsas intravenosas) para reconstituir y administrar ABRAXANE puede resultar en la formación de hebras proteináceas.

Inspeccionar visualmente la suspensión reconstituida de ABRAXANE que está dentro de la bolsa intravenosa antes de su administración. Desechar la suspensión reconstituida si se observan hebras proteináceas, partículas o cambios de coloración.

## 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 refrigerarse de 2°C a 8°C (36°F a 46°F) por un máximo de 24 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 refrigerarse entre 2°C a 8°C (36°F a 46°F) y protegerse de la luz intensa por un máximo de 24 horas.

El tiempo total combinado de almacenamiento refrigerado de ABRAXANE reconstituido dentro del vial y dentro de la bolsa de infusión es de 24 horas. Esto puede seguirse por un almacenamiento dentro de la bolsa de infusión a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y expuesto a la luz por un máximo de 4 horas.

Descartar cualquier parte no usada.

## 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Para la suspensión inyectable: polvo liofilizado con 100 mg de paclitaxel formulado como partículas ligadas a albúmina en viales de uso único para ser reconstituido.

## 4 CONTRAINDICACIONES

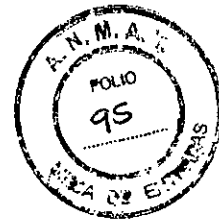
- ABRAXANE no debería administrarse a pacientes con un recuento de neutrófilos inicial inferior a 1.500 células/mm<sup>3</sup>.
- La droga no debería administrarse nuevamente a pacientes que tuvieron una reacción de hipersensibilidad severa a ABRAXANE®.

## 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.

0481



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/mm<sup>3</sup>. En caso de presentarse neutropenia severa (<500 células/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> y las plaquetas a un nivel >100.000 células/mm<sup>3</sup>.

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/mm<sup>3</sup> y el recuento plaquetario a al menos 100.000 células/mm<sup>3</sup> en el día 1 o el ANC a al menos 500 células/mm<sup>3</sup> y el recuento plaquetario a al menos 50.000 células/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> o las plaquetas son menos de 50.000 células/mm<sup>3</sup> y posponer el inicio del siguiente ciclo si el ANC es menor de 1500 células/mm<sup>3</sup> o el recuento de plaquetas es menor de 100.000 células/mm<sup>3</sup> 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, 6.3)]. 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, 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

d vp

0481



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. Los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener mayor riesgo de toxicidad, particularmente mielosupresión; estos pacientes deben monitorearse minuciosamente para detectar el desarrollo de mielosupresión profunda. No se recomienda ABRAXANE en pacientes que tengan una bilirrubina total  $>5$  x ULN o una AST  $>10$  x ULN. Además, no se recomienda ABRAXANE en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico que tengan insuficiencia hepática moderada a severa (bilirrubina total  $>1,5$  x ULN y AST  $\leq 10$  x ULN). 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

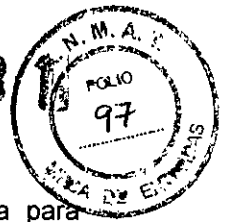
Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

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 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%).

d VP

048



En un estudio abierto, randomizado de ABRAXANE<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> son neuropatía periférica (8%), fatiga (4%) y trombocitopenia (2%). Las reacciones adversas más frecuentes que resultan en la reducción de la dosis de ABRAXANE<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 6 muestra la frecuencia de las reacciones adversas importantes en un ensayo comparativo al azar para los pacientes que recibieron ABRAXANE<sup>®</sup> como único agente o una inyección de paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

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

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

d VP

0481



Síntomas severos <sup>d</sup>	10	2
<b>Mialgia/Artralgia</b>		
Cualquier síntoma	44	49
Síntomas severos <sup>d</sup>	8	4
<b>Astenia</b>		
Cualquier síntoma	47	39
Síntomas severos <sup>d</sup>	8	3
<b>Retención de líquidos / Edema</b>		
Cualquier síntoma	10	8
Síntomas severos <sup>d</sup>	0	<1
<b>Gastrointestinales</b>		
Náuseas		
Cualquier síntoma	30	22
Síntomas severos <sup>d</sup>	3	<1
Vómitos		
Cualquier síntoma	18	10
Síntomas severos <sup>d</sup>	4	1
Diarrea		
Cualquier síntoma	27	15
Síntomas severos <sup>d</sup>	<1	1
Mucositis		
Cualquier síntoma	7	6
Síntomas severos <sup>d</sup>	<1	0
<b>Alopecia</b>	90	94
<b>Hepáticos (Pacientes con inicio normal)</b>		
Aumento de la bilirrubina	7	7
Aumento de la fosfatasa alcalina	36	31
Aumento de AST (SGOT)	39	32
<b>Reacción en el sitio de la inyección</b>	<1	1

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

<sup>b</sup> Los pacientes a los que se aplicaron inyecciones de paclitaxel recibieron medicación previa.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> 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/mm<sup>3</sup> (Grado 4) en el 9% de los pacientes tratados con una dosis de 260 mg/m<sup>2</sup>, comparado con el 22% de los pacientes que recibieron una inyección de paclitaxel con una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup>. Se ha observado pancitopenia en los ensayos clínicos.


**Infecciones**

Se informaron episodios infecciosos en el 24% de los pacientes tratados con ABRAXANE<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup>, que consistieron en disnea (1%) y rubor, hipotensión, dolor en el pecho y arritmia

  
**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

UP

0431



(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

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/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, 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.

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

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

dup

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

<sup>1</sup> 508 pacientes evaluados en el grupo tratado con ABRAXANE®/carboplatino

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

<sup>3</sup> 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.

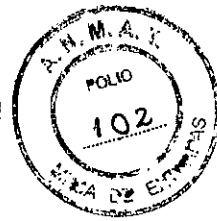
**Tabla 8: Reacciones adversas seleccionadas con una diferencia de  $\geq 5\%$  para todos los grados de toxicidad o  $\geq 2\%$  para la toxicidad Grado 3-4 entre los grupos de tratamiento**

Grupo de órganos y sistema	MedDRA v 12.1 Término preferido	ABRAXANE® (100 mg/m <sup>2</sup> semanales) + carboplatino (N=514)		Inyección de paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> 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®.

0481



### 6.3 Experiencia en estudios clínicos en adenocarcinoma del páncreas

Se evaluaron reacciones adversas en 421 pacientes que recibieron ABRAXANE<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>/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<sup>®</sup>/gemcitabina y del 85% en el grupo gemcitabina. La mediana de la intensidad de dosis relativa de ABRAXANE<sup>®</sup> fue del 81%.

La Tabla 9 muestra la frecuencia y la severidad de las anomalías 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<sup>®</sup> más gemcitabina.

**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<sup>®</sup>/gemcitabina**

	ABRAXANE <sup>®</sup> (125 mg/m <sup>2</sup> )/ Gemcitabina <sup>d</sup>		Gemcitabina	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Neutropenia <sup>a,b</sup>	73	38	58	27
Trombocitopenia <sup>b,c</sup>	74	13	70	9

<sup>a</sup> 405 pacientes evaluados en el grupo tratado con ABRAXANE<sup>®</sup>/gemcitabina

<sup>b</sup> 388 pacientes evaluados en el grupo tratado con gemcitabina

<sup>c</sup> 404 pacientes evaluados en el grupo tratado con ABRAXANE<sup>®</sup>/gemcitabina

<sup>d</sup> Se administraron factores de crecimiento de neutrófilos a 26% de los pacientes en el grupo ABRAXANE<sup>®</sup>/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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>/gemcitabina**

Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa	ABRAXANE <sup>®</sup> (125 mg/m <sup>2</sup> ) 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%)
	Mucositis	42 (10%)	6 (1%)	16 (4%)	1 (<1%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	228 (54%)	27 (6%)	192 (48%)	14 (3%)
	Diarrea	184 (44%)	26 (6%)	95 (24%)	6 (1%)
	Vómitos	151 (36%)	25 (6%)	113 (28%)	15 (4%)

UP

0481



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	212 (50%)	6 (1%)	21 (5%)	0
	Sarpullido	128 (30%)	8 (2%)	45 (11%)	2 (<1%)
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup> La neuropatía periférica se define por la Versión 15.0 del SMQ de neuropatía de MedDRA (amplio alcance)

<sup>b</sup> 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<sup>®</sup>/gemcitabina incluyeron: Infecciones e infestaciones: candidiasis oral, neumonía.

Trastornos vasculares: hipertensión.

Trastornos cardíacos: taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva.

Trastornos oculares: edema macular cistoideo.

#### Neuropatía periférica

Se produjo neuropatía periférica Grado 3 en 17% de los pacientes que recibieron ABRAXANE<sup>®</sup>/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<sup>®</sup> fue de 140 días. Tras la suspensión de la dosis de ABRAXANE<sup>®</sup>, la mediana del tiempo hasta la mejoría de neuropatía periférica Grado 3 a ≤ Grado 1 fue de 29 días. De los pacientes tratados con ABRAXANE<sup>®</sup> con neuropatía periférica Grado 3, el 44% reanudaron ABRAXANE<sup>®</sup> a una dosis reducida.

#### Sepsis

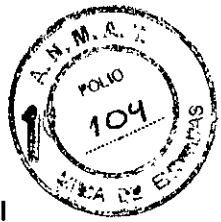
Se produjo sepsis en 5% de los pacientes que recibieron ABRAXANE<sup>®</sup>/gemcitabina en comparación con 2% de los pacientes que recibieron solo gemcitabina. La sepsis se produjo tanto en pacientes con y sin neutropenia. Los factores de riesgo de sepsis incluyeron obstrucción biliar o presencia de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

#### Neumonitis

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

dup

0481



#### 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 cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y bloqueo auriculoventricular con ABRAXANE®. La mayoría de las personas había recibido tratamiento previo con fármacos cardiopélicos, como por ejemplo antraciclinas, o padecía una enfermedad cardíaca 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 íleo 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 restituirse a su estado original luego de la suspensión del tratamiento.

##### *Hepáticas*

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.

dup



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, cimetidina, 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**

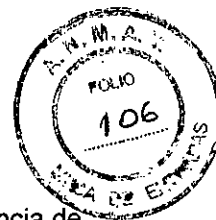
Embarazo Categoría D [ver Advertencias y precauciones (5.9)].

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

### **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.

0481

#### 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®.

Posteriormente se realizó un análisis agrupado con 981 pacientes que recibieron ABRAXANE como monoterapia para cáncer de mama metastásico, de los cuales el 15% tenían 65 años o más y el 2% tenían 75 años o más. En los pacientes de 65 años o mayores se observó una mayor incidencia de epistaxis, diarrea, deshidratación, fatiga y edema periférico.

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

La exposición al paclitaxel puede ser mayor en los pacientes con insuficiencia hepática que en los pacientes con función hepática normal. La dosis inicial de ABRAXANE debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. No administrar ABRAXANE en pacientes con una bilirrubina total > 5 x ULN o una AST > 10 x ULN [ver *Dosificación y administración* (2.4), *Advertencias y precauciones* (5.6) y *Farmacología clínica* (12.3)]. No administrar en pacientes con adenocarcinoma metastásico del páncreas que tengan insuficiencia hepática moderada a severa [ver *Dosificación y administración* (2.4)].

#### 8.7 Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial de ABRAXANE en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina calculado  $\geq 30$  a <90 ml/min) [ver *Farmacología clínica* (12.3)]. Los datos son insuficientes como para permitir recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina calculado <30 ml/min).

#### 10 SOBREDOSIS

No se conocen antidotos 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.

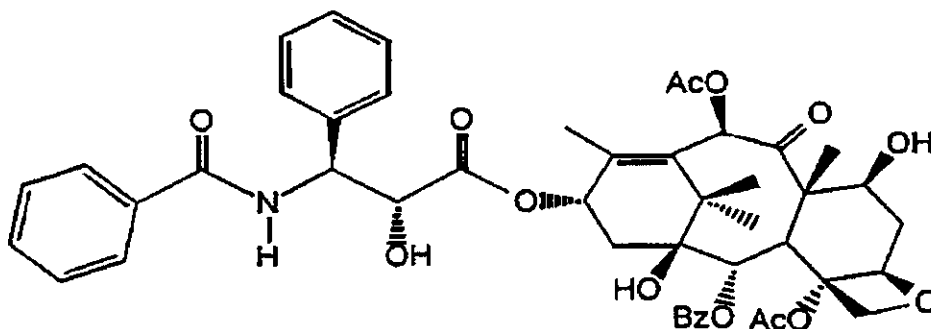
0481

## 11 DESCRIPCIÓN

ABRAXANE<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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 contiene caprilato de sodio y acetiltryptofanato de sodio). Cada mililitro (ml) de suspensión reconstituida contiene 5 mg de paclitaxel. ABRAXANE<sup>®</sup> no contiene solventes.

El agente activo de ABRAXANE<sup>®</sup> es paclitaxel, un inhibidor de microtúbulos. La denominación química de paclitaxel es 5β,20-Epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-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 C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> con niveles de dosis de 80 a 300 mg/m<sup>2</sup>. Los niveles de dosis de mg/m<sup>2</sup> se refieren a mg de paclitaxel en ABRAXANE<sup>®</sup>. Tras la administración intravenosa de ABRAXANE<sup>®</sup>, las concentraciones plasmáticas de paclitaxel disminuyeron en forma bifásica; la disminución

VP  
d





rápida inicial representa la distribución al compartimiento periférico y la segunda fase más lenta representa la eliminación de la droga..

La exposición a la droga (AUCs) fue proporcional a la dosis de 80 a 375 mg/m<sup>2</sup> y la farmacocinética de paclitaxel fue independiente de la duración de la administración intravenosa de ABRAXANE®. Los datos farmacocinéticos de 260 mg/m<sup>2</sup> de ABRAXANE® administrado durante una infusión de 30 minutos se compararon con la farmacocinética de 175 mg/m<sup>2</sup> 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. No hubo diferencias en las vidas medias terminales.

#### Distribución

Luego de la administración de ABRAXANE a pacientes con tumores sólidos, el paclitaxel se distribuye uniformemente en las células sanguíneas y en el plasma y se une significativamente a las proteínas plasmáticas (94%). En un estudio comparativo intrapaciente, la fracción de paclitaxel no ligado en el plasma fue significativamente mayor con ABRAXANE (6,2%) que con paclitaxel basado en solventes (2,3%). Esto contribuye a una exposición significativamente mayor al paclitaxel no ligado con ABRAXANE en comparación con paclitaxel basado en solventes, donde la exposición total es comparable. Los estudios *in vitro* de unión a las proteínas séricas humanas usando concentraciones de paclitaxel que variaron de 0,1 a 50 µg/ml indicaron que la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectaron la unión a proteínas del paclitaxel. El volumen de distribución total es de aproximadamente 1741 l; el gran volumen de distribución indica una extensa distribución extravascular y/o unión tisular del paclitaxel.

#### Metabolismo

Estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano y preparados de tejidos mostraron que paclitaxel fue metabolizado principalmente a 6α-hidroxi paclitaxel por CYP2C8; y a dos metabolitos menores, 3'-p-hidroxi paclitaxel y 6α, 3'-p-dihidroxi paclitaxel, por CYP3A4. *In vitro*, el metabolismo de paclitaxel a 6α-hidroxi paclitaxel 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 17α-etinil estradiol, el ácido retinoico y quercetina, un inhibidor específico de CYP2C8, también inhibieron la formación de 6α-hidroxi paclitaxel *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)].

#### Eliminación

En el rango de dosis clínica de 80 a 300 mg/m<sup>2</sup>, el aclaramiento total promedio de paclitaxel varía entre 13 y 30 l/h/m<sup>2</sup> y la vida media terminal promedio varía entre 13 y 27 horas.

Tras una infusión de 30 minutos de dosis de 260 mg/m<sup>2</sup> 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 6α-hidroxi paclitaxel y 3'-p-hidroxi paclitaxel.

La excreción fecal fue aproximadamente el 20% de la dosis total administrada.

#### Poblaciones específicas

##### Farmacocinética en la insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de paclitaxel luego de la administración de ABRAXANE se estudió en pacientes con tumores sólidos avanzados. Los resultados mostraron que la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤1,5 x ULN, AST ≤10 x ULN, n=8) no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de paclitaxel. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a ≤3 x ULN, AST ≤10 x ULN, n=7) o severa (bilirrubina total >3 a ≤5 x ULN, n=5) tuvieron una disminución de la tasa de eliminación de paclitaxel del 22% al 26% y un aumento aproximado del 20% en el AUC promedio



de paclitaxel en comparación con los pacientes con función hepática normal (bilirrubina total  $\leq$ ULN, AST  $\leq$ ULN, n=130) [ver *Dosificación y administración (2.4)* y *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

0481

La eliminación de paclitaxel muestra una correlación inversa con la bilirrubina total y una correlación positiva con la albúmina sérica. Los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos indican que no existe correlación entre la función hepática (según lo indicado por la albúmina basal o por el nivel de bilirrubina total) y la neutropenia luego de los ajustes por exposición a ABRAXANE. No se dispone de datos farmacocinéticos para pacientes con bilirrubina total  $>5$  x ULN o para los pacientes con adenocarcinoma metastásico del páncreas [ver *Dosificación y administración (2.4)*, y *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

#### *Farmacocinética en la insuficiencia renal*

El efecto de la insuficiencia renal preexistente leve (aclaramiento de creatinina  $\geq 60$  a  $<90$  ml/min, n=61) o moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  a  $<60$  ml/min, n=23) sobre la farmacocinética de paclitaxel luego de la administración de ABRAXANE se estudió en pacientes con tumores sólidos avanzados. La insuficiencia renal leve a moderada no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la tasa de eliminación máxima y la exposición sistémica (AUC y  $C_{max}$ ) de paclitaxel [ver *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

#### *Otros factores intrínsecos*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de ABRAXANE muestran que el peso corporal (40 a 143 kg), el área de superficie corporal (1,3 a 2,4 m<sup>2</sup>), el sexo, la raza (asiática vs. blanca), la edad (24 a 85 años) y el tipo de tumor sólido no tienen un efecto clínicamente importante sobre la tasa de eliminación máxima y la exposición sistémica (AUC y  $C_{max}$ ) de paclitaxel.

#### *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<sub>inf</sub> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/semana en este estudio (aproximadamente del 1 al 5% de la exposición máxima diaria recomendada para humanos sobre la base de mg/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup> en roedores y 175 mg/m<sup>2</sup> en perros.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS



0481

### 14.1 Cáncer de mama metastásico

Datos procedentes de 106 pacientes reclutados en dos ensayos clínicos abiertos no controlados y de 460 pacientes inscritos 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/m<sup>2</sup> de ABRAXANE® en infusión durante 30 minutos a 43 pacientes con cáncer de mama metastásico. El segundo ensayo utilizó una dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> dada como infusión de 30 minutos o una inyección de paclitaxel de 175 mg/m<sup>2</sup> 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 11. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia general entre las dos ramas del estudio.

**Tabla 11: Resultados de eficacia del ensayo aleatorizado de cáncer de mama metastásico**

		ABRAXANE® 260 mg/m <sup>2</sup>	Inyección de paclitaxel de 175 mg/m <sup>2</sup>
<b>Tasa de respuesta de lesión a tratar reconciliada (objetivo primario)<sup>a</sup></b>			
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 <sup>b</sup>	0,003	
Pacientes que fallaron en la quimioterapia de combinación o tuvieron recidiva dentro de los 6 meses de la quimioterapia adyuvante <sup>c</sup>	Tasa de respuesta [95% CI]	20/129 (15,5%) [9,26% – 21,75%]	12/143 (8,4%) [3,85% – 12,94%]

<sup>a</sup> 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.

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

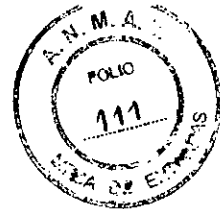
<sup>c</sup> La terapia anterior incluyó una antraciclina, a menos que estuviese clínicamente contraindicada.

### 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

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



0489

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, 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 12]. No había una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida total entre los dos grupos de estudio.

**Tabla 12: Resultados de eficacia del ensayo de cáncer de pulmón no microcítico aleatorizado (Población con intención de tratar)**

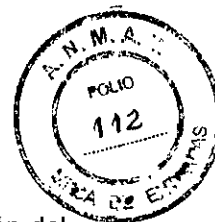
	<b>ABRAXANE® (100 mg/m<sup>2</sup> semanales) + carboplatino (N=521)</b>	<b>Inyección Paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) + carboplatino (N=531)</b>
<b>Tasa de respuesta total (ORR)</b>		
Respuesta total confirmada completa o parcial, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% CI	28,6; 36,7	21,2; 28,5
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)
<b>Índice de respuesta total por histología</b>		
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 requiera terapia sistémica, y sin

VP  
d



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 ABRIXANE®/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 ABRIXANE®/gemcitabina recibieron ABRIXANE® 125 mg/m<sup>2</sup> como infusión intravenosa durante 30-40 minutos seguido de gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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%  $\geq 65$  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 13 se muestran los resultados de la sobrevida total, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta total.

**Tabla 13: Resultados de eficacia del ensayo aleatorizado en pacientes con Adenocarcinoma de Páncreas (Población con intención de tratar)**

	ABRIXANE® (125 mg/m <sup>2</sup> ) y gemcitabina (N = 431)	Gemcitabina (N = 430)
<b>Sobrevida total</b>		
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%) <sup>a</sup>	0,72 (0,62; 0,83)	
Valor p <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Sobrevida libre de progresión<sup>c</sup></b>		
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%) <sup>a</sup>	0,69 (0,58; 0,82)	
Valor p <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Tasa de respuesta total<sup>c</sup></b>		
Respuesta total completa o parcial confirmada, n (%)	99 (23)	31 (7)
IC 95%	19,1; 27,2	5,0; 10,1
Valor p <sup>d</sup>	<0,0001	

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

<sup>a</sup>Modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.

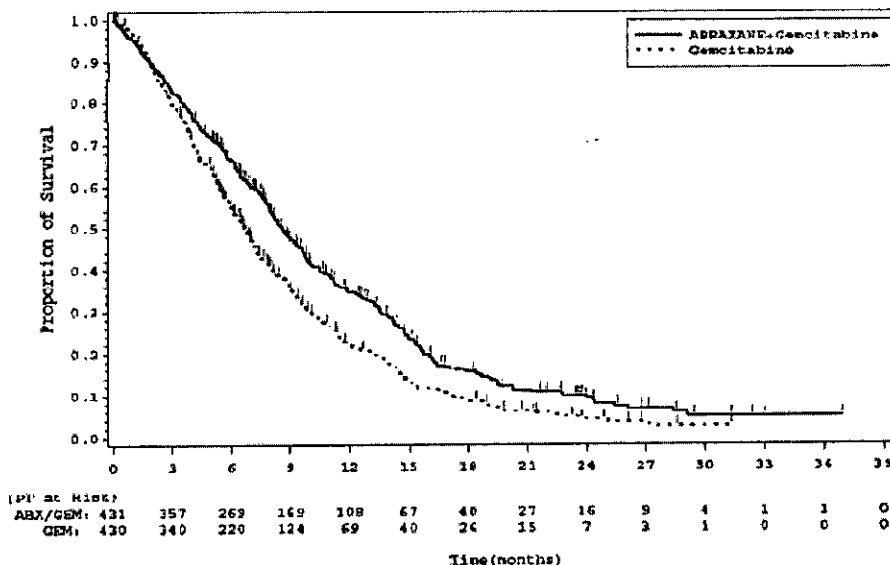
<sup>b</sup>Prueba de log-rank estratificado por región geográfica (Norteamérica vs. otros), puntaje de estado funcional de Karnofsky (70 a 80 vs. 90 a 100), y presencia de metástasis hepática (sí vs. no).

<sup>c</sup>Sobre 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 de la sobrevida total (Población con intención de tratar) de 0481 Kaplan – Meier**



## 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](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.

0481

## 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)].
- 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.

Fecha de última revisión:

  
**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