

ABRAXANE[®]
(paclitaxel albúmina)

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS
CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Junio 2010

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Abraxane 5 mg/ml polvo para suspensión para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de paclitaxel (como paclitaxel albúmina).

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

Excipientes

El medicamento reconstituido contiene aproximadamente 425 mg de sodio por dosis.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión para perfusión.

La suspensión reconstituida tiene un pH de 6-7,5 y una osmolalidad de 300-360 mOsm/kg.

El polvo es de color blanco a amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Abraxane en monoterapia está indicado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en pacientes adultos en los que haya fracasado el tratamiento en primera línea de la enfermedad metastásica y para los que no esté indicada la terapia estándar con antraciclinas (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Abraxane es de 260 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos, cada 3 semanas.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento:

En los pacientes que presenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 0,50 x 10⁹/l durante una semana o más) o neuropatía sensorial grave durante el tratamiento con Abraxane, la dosis debe reducirse a 220 mg/m² en los ciclos sucesivos. Tras la aparición de recidiva de neutropenia grave o de neuropatía sensorial grave, debe efectuarse una nueva reducción de la dosis a 180 mg/m².

La administración de Abraxane no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1,5 x 10⁹/l. En el caso de neuropatía sensorial de grado 3, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta la resolución a grado 1 ó 2, y a continuación reducir la dosis para todos los ciclos sucesivos.

Pacientes con insuficiencia hepática:

En la actualidad no se dispone de datos suficientes para recomendar modificaciones de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada que garanticen una toxicidad aceptable al tiempo que se mantiene la eficacia. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel (ver secciones 4.4. y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal:

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal, y no se dispone de datos suficientes para recomendar modificaciones de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Abraxane en niños. Abraxane no se ha utilizado en población pediátrica para la indicación de cáncer de mama metastásico.

Pacientes de edad avanzada:

En los ensayos clínicos no se notificó una mayor frecuencia de toxicidad en pacientes de edad avanzada tratados con Abraxane.

Forma de administración:

Abraxane debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un oncólogo cualificado en unidades especializadas en la administración de fármacos citotóxicos.

El procedimiento de reconstitución se describe en la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Lactancia.

Pacientes con un recuento basal de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Abraxane es una formulación de nanopartículas de paclitaxel unido a albúmina, que puede tener propiedades considerablemente diferentes en comparación con otras formulaciones de paclitaxel (ver secciones 5.1 y 5.2). No deberá sustituirse por otras formulaciones de paclitaxel.

Hipersensibilidad:

En caso de hipersensibilidad, debe interrumpirse la administración del medicamento de forma inmediata e iniciar un tratamiento sintomático. No se debe volver a exponer al paciente a paclitaxel.

Hematología:

La supresión de la médula ósea (principalmente neutropenia) se produce con frecuencia con Abraxane. La neutropenia es una forma de toxicidad dosis-dependiente y limitante de la dosis. Durante el tratamiento con Abraxane, debe realizarse una monitorización frecuente del hemograma. No se debe continuar con los ciclos sucesivos de Abraxane hasta que el recuento de neutrófilos se haya recuperado $> 1,5 \times 10^9/l$ y las plaquetas $> 100 \times 10^9/l$.

Neuropatía:

La neuropatía sensorial es frecuente con Abraxane, pero es menos frecuente el desarrollo de síntomas graves. La neuropatía sensorial de grado 1 ó 2 no requiere generalmente de una reducción de la dosis. En caso de neuropatía sensorial de grado 3, se recomienda la interrupción temporal del tratamiento hasta la resolución a grado 1 ó 2, seguida de una reducción de la dosis para todos los ciclos sucesivos de Abraxane (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática:

Ya que la toxicidad de paclitaxel puede aumentar con la insuficiencia hepática, la administración de Abraxane en pacientes con insuficiencia hepática debe efectuarse con precaución. Los pacientes con insuficiencia hepática pueden estar expuestos a un mayor riesgo de toxicidad, particularmente de mielosupresión, por lo que deben ser monitorizados rigurosamente para detectar una mielosupresión grave.

No se ha estudiado este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 5 x ULN o AST/ALT > 10 x ULN) por lo que no deben recibir tratamiento con Abraxane. Se desconoce la pauta posológica apropiada en pacientes con insuficiencia hepática menos grave. Debe considerarse una reducción de la dosis en pacientes con la bilirrubina > 2 ULN ya que el aclaramiento del paclitaxel disminuye en los pacientes con niveles altos de bilirrubina (ver sección 5.2).

Cardiotoxicidad:

Se han observado casos raros de insuficiencia cardiaca congestiva y disfunción ventricular izquierda entre personas tratadas con Abraxane. La mayoría de las personas habían recibido tratamiento previo con fármacos cardiotoxicos, como por ejemplo antraciclinas, o padecían una enfermedad cardiaca subyacente. Por tanto, los médicos deben monitorizar rigurosamente la posible aparición de eventos cardiacos en pacientes tratados con Abraxane.

Metástasis en el SNC:

No se han establecido la eficacia y la seguridad de Abraxane en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC). Generalmente, las metástasis del SNC no se controlan adecuadamente mediante quimioterapia sistémica.

Síntomas gastrointestinales:

En caso de que los pacientes experimenten náuseas, vómitos y diarrea tras la administración de Abraxane, pueden ser tratados con antieméticos y antidiarreicos habituales.

Excipientes:

Tras su reconstitución, Abraxane contiene aproximadamente 425 mg de sodio por dosis. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

El metabolismo de paclitaxel está catalizado, en parte, por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450 (ver sección 5.2). Por lo tanto, se debe tener cuidado al administrar conjuntamente paclitaxel con medicamentos inhibidores (p. ej., ketoconazol y antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir) o inductores (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina) conocidos del CYP2C8 o del CYP3A4. Abraxane está indicado en monoterapia. Abraxane no debe utilizarse en combinación con otros fármacos anticancerígenos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante, y hasta un mes después del tratamiento con Abraxane. Se aconseja a los hombres tratados con Abraxane que eviten dejar embarazada a una mujer durante el tratamiento y hasta seis meses después del mismo.

Embarazo:

Los datos sobre el uso de paclitaxel en mujeres embarazadas son muy limitados. Se sospecha que paclitaxel produce defectos congénitos graves al administrarse durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No debe utilizarse Abraxane durante el embarazo, ni tampoco en mujeres en edad fértil que no empleen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que la condición clínica de la madre requiera tratamiento con paclitaxel.

Lactancia:

Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche humana. Dado el potencial de causar reacciones adversas graves en lactantes, Abraxane está contraindicado durante la lactancia. Durante la terapia debe interrumpirse la lactancia.

Fertilidad:

Abraxane provoca infertilidad en ratas macho (ver sección 5.3). Los pacientes deberían informarse sobre la conservación de su esperma antes de comenzar el tratamiento, ya que existe la posibilidad de que la terapia con Abraxane cause infertilidad irreversible.

Los hombres y mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta seis meses después del tratamiento en el caso de los hombres, y un mes en el caso de las mujeres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Abraxane sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Abraxane puede causar reacciones adversas como cansancio (muy frecuente) y mareo (frecuente), que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria si se sienten cansados o mareados.

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas son las más frecuentes e importantes que se produjeron en los 229 pacientes con cáncer de mama metastásico tratados con una dosis de 260 mg/m² de Abraxane cada tres semanas en un ensayo clínico pivotal de fase III.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: la neutropenia fue la forma de toxicidad hematológica más importante (notificada en el 79% de los pacientes), rápidamente reversible y dosis dependiente; se notificó leucopenia en el 71% de los pacientes. Se produjo neutropenia de grado 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$) en el 9% de los pacientes con Abraxane. Se produjo neutropenia febril en cuatro pacientes con Abraxane. Se notificó anemia (Hb < 10 g/dl) en el 46% de los pacientes con Abraxane, y resultó grave (Hb < 8 g/dl) en tres casos. Se notificó linfopenia en el 45% de los pacientes.

Trastornos del sistema nervioso: en general, la frecuencia y gravedad de la neurotoxicidad fue dosis-dependiente en pacientes con Abraxane. Se notificó neuropatía periférica (principalmente neuropatía sensorial de grado 1 ó 2) en el 68% de los pacientes con Abraxane, con un 10% de los casos de grado 3 y ninguno de grado 4.

Trastornos gastrointestinales: se produjeron náuseas y diarrea en el 29% y 25% de los pacientes, respectivamente.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: se observó alopecia en el 90% de los pacientes tratados con Abraxane.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: se notificó artralgia en el 32% de los pacientes con Abraxane, grave en el 6% de los casos. Se notificó mialgia en el 24% de los pacientes con Abraxane, grave en el 7% de los casos. Generalmente los síntomas fueron transitorios, se produjeron tres días después de la administración de Abraxane y se resolvieron en el plazo de una semana.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: se notificaron astenia/fatiga en el 40% de los pacientes.

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas asociadas con la administración de Abraxane a pacientes de los ensayos clínicos en los que se administró Abraxane en monoterapia en cualquier dosis e indicación (N = 789).

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se define mediante la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con Abraxane con cualquier dosis en estudios clínicos.

Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> Infección, infección del tracto urinario, foliculitis, infección de las vías respiratorias altas, candidiasis, sinusitis <i>Poco frecuentes:</i> Candidiasis oral, nasofaringitis, celulitis, herpes simplex, infección viral, neumonía, infección relacionada con el catéter, infección fúngica, herpes zoster, infección del lugar de inyección
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<i>Poco frecuentes:</i> dolor por metástasis, necrosis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy frecuentes:</i> neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia, inhibición de la médula ósea <i>Frecuentes:</i> neutropenia febril <i>Raras:</i> pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico	<i>Poco frecuentes</i> !: hipersensibilidad <i>Raras</i> : Hipersensibilidad severa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Muy frecuentes</i> : anorexia <i>Frecuentes</i> : deshidratación, descenso del apetito, hipopotasemia <i>Poco frecuentes</i> : hipofosfatemia, retención de fluidos, hipoalbuminemia, polidipsia, hiperglucemia, hipocalcemia, hipoglucemia, hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	<i>Frecuentes</i> : insomnio, depresión, ansiedad <i>Poco frecuentes</i> : nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes</i> : neuropatía periférica, neuropatía, hipoestesia, parestesia <i>Frecuentes</i> : neuropatía sensorial periférica, cefalea, disgeusia, mareos, neuropatía motora periférica, ataxia, trastornos sensoriales, somnolencia <i>Poco frecuentes</i> : polineuropatía, arreflexia, disquinesia, hiporreflexia, neuralgia, pérdida sensorial, síncope, mareos posturales, dolor neuropático, temblores
Trastornos oculares	<i>Frecuentes</i> : aumento del lagrimeo, visión borrosa, ojo seco, queratoconjuntivitis sicca, madarosis <i>Poco frecuentes</i> : irritación ocular, dolor ocular, visión anormal, reducción de la agudeza visual, conjuntivitis, trastornos visuales, prurito ocular, queratitis
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Frecuentes</i> : vértigo <i>Poco frecuentes</i> : dolor ótico, zumbidos
Trastornos cardíacos	<i>Frecuentes</i> : taquicardia, arritmia, taquicardia supraventricular <i>Raras</i> : bradicardia, parada cardíaca, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos vasculares	<i>Frecuentes</i> : rubor, sofocos, hipertensión, linfodema <i>Poco frecuentes</i> : hipotensión, sensación periférica de frío, hipotensión ortostática <i>Raras</i> : trombosis
Trastornos respiratorios torácico y mediastínicos	<i>Frecuentes</i> : disnea, epistaxis, dolor faringolaríngeo, tos, rinitis, rinorrea <i>Poco frecuentes</i> : tos productiva, disnea de esfuerzo, congestión de los senos, descenso de los sonidos respiratorios, derrame pleural, rinitis alérgica, ronquera, congestión nasal, sequedad nasal, sibilancia, embolia pulmonar, tromboembolia pulmonar <i>Raras</i> : neumonitis intersticial

Trastornos gastrointestinales	<p><i>Muy frecuentes:</i> náusea, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis</p> <p><i>Frecuentes:</i> dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, reflujo gastroesofágico, hipoestesia oral</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> disfagia, flatulencia, glosodinia, sequedad bucal, dolor gingival, aumento de las deposiciones, esofagitis, dolor abdominal inferior, úlceras en la boca, dolor bucal, rectorragia</p>
Trastornos hepatobiliares	<p><i>Poco frecuentes:</i> Hepatomegalia</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><i>Muy frecuentes:</i> alopecia, erupción cutánea</p> <p><i>Frecuentes:</i> trastornos de las uñas, prurito, piel seca, eritema, pigmentación/decoloración de las uñas, hiperpigmentación de la piel, onicolisis, cambios en las uñas</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> sensibilidad aumentada del lecho de la uña, urticaria, dolor en la piel, reacción de fotosensibilidad, trastornos de la pigmentación, erupción con prurito, trastornos de la piel, hiperhidrosis, onicomadesis, erupción eritematosa, erupción generalizada, dermatitis, sudoración nocturna, erupción maculopapular, vitiligo, hipotricosis, dolor en las uñas, prurito generalizado, erupción macular, erupción papular, lesiones de la piel, hinchazón de la cara</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p><i>Muy frecuentes:</i> artralgia, mialgia</p> <p><i>Frecuentes:</i> dolor en las extremidades, dolor óseo, dolor de espalda, calambres musculares, dolor en los miembros</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> dolor de la pared torácica, debilidad muscular, dolor de cuello, dolor inguinal, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, dolor costal, malestar en los miembros, debilidad muscular</p>
Trastornos renales y urinarios	<p><i>Poco frecuentes:</i> disuria, polaquiuria, hematuria, nocturia, poliuria, incontinencia urinaria</p>
Trastorno del sistema reproductor y de la mama	<p><i>Poco frecuentes:</i> dolor en las mamas</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p><i>Muy frecuentes:</i> fatiga, astenia, pirexia</p> <p><i>Frecuentes:</i> edema periférico, inflamación de la mucosa, dolor, rigor, edema, debilidad, descenso del estado funcional, dolor torácico, enfermedad similar a la gripe, malestar, letargia, hiperpirexia</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> malestar torácico, manera de andar anormal, hinchazón, reacción en el lugar de inyección</p>

Exploraciones complementarias	<p><i>Frecuentes:</i> pérdida de peso, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, descenso del hematocrito, descenso del recuento de glóbulos rojos, aumento de la temperatura corporal, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> aumento de la presión arterial, aumento de peso, aumento de los niveles sanguíneos de lactato deshidrogenasa, creatinina, glucosa, fósforo, descenso de los niveles de potasio en sangre, aumento de la bilirrubina</p>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<p><i>Poco frecuentes:</i> contusión</p> <p><i>Raras:</i> fenómeno de fotosensibilidad inducida por la radiación neumonitis inducida por la radiación</p>

¹ La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad se ha calculado basándose en un caso definitivamente relacionado en una población de 789 pacientes.

Experiencia post-comercialización:

Se han notificado casos de parálisis de los nervios craneales, paresis de las cuerdas vocales y casos raros de reacciones de hipersensibilidad grave durante la farmacovigilancia post-comercialización de Abraxane.

En algunos pacientes que habían estado expuestos previamente a capecitabina, se han notificado casos de eritrodisestesia palmar-plantar como parte de la farmacovigilancia continua de Abraxane. Dado que estos casos proceden de notificación espontánea en la práctica clínica, no se pueden realizar estimaciones verídicas de su frecuencia ni se ha establecido la relación causal de los casos con el tratamiento con Abraxane.

4.9 Sobredosis

No se conocen antídotos para la sobredosis de paclitaxel. En caso de sobredosis, debe realizarse un seguimiento estrecho al paciente. El tratamiento debe dirigirse a las principales formas de toxicidad previstas, como la supresión de la médula ósea, la mucositis y la neuropatía periférica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: taxanos, código ATC: L01CD01.

Paclitaxel es un fármaco anti-microtúbulos que estimula el ensamblaje 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, que es esencial para las funciones celulares vitales en las fases mitótica e interfase. Además, paclitaxel induce la formación

de grupos anormales o haces de microtúbulos a lo largo de todo el ciclo celular y de husos múltiples de microtúbulos durante la mitosis.

Abraxane contiene nanopartículas constituidas por paclitaxel unido a albúmina sérica humana, donde el paclitaxel está presente en estado amorfo, no cristalino. Se sabe que la albúmina participa en la transcitosis endotelial de componentes plasmáticos, y estudios *in vitro* han demostrado que la presencia de albúmina favorece el transporte de paclitaxel a través de las células endoteliales. Se cree que la potenciación de este transporte transendotelial está mediada por el receptor de albúmina glicoproteína 60 (gp-60), y que se produce una acumulación de paclitaxel en el área del tumor debido a la proteína de unión a la albúmina SPARC (proteína ácida secretada rica en cisteína).

Carcinoma de mama:

Datos procedentes de 106 pacientes reclutados en dos ensayos clínicos abiertos no controlados y de 454 pacientes que recibieron tratamiento en un ensayo de fase III comparativo y aleatorizado, avalan el uso de Abraxane en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Esta información se muestra a continuación.

Ensayos abiertos de un solo grupo:

En un ensayo, se administró una dosis de 175 mg/m² Abraxane como perfusión durante 30 minutos a 43 pacientes con cáncer de mama metastásico. El segundo ensayo utilizó una dosis de 300 mg/m² como perfusión de 30 minutos en 63 pacientes con cáncer de mama metastásico. Los pacientes fueron tratados sin recibir un tratamiento de soporte previo con esteroides o G-CSF planificado. Los ciclos se administraron a intervalos de 3 semanas. Las tasas de respuesta en todos los pacientes fueron del 39,5% (IC 95%: 24,9%-54,2%) y 47,6% (IC 95%: 35,3%-60,0%), respectivamente. La mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue de 5,3 meses (175 mg/m²; IC 95%: 4,6-6,2 meses) y 6,1 meses (300 mg/m²; IC 95%: 4,2-9,8 meses).

Ensayo comparativo aleatorizado:

Este ensayo multicéntrico se realizó en pacientes con cáncer de mama metastásico, los cuales recibieron tratamiento cada 3 semanas con paclitaxel en monoterapia, bien como paclitaxel 175 mg/m² administrado en forma de perfusión de 3 horas con premedicación para prevenir la hipersensibilidad (N = 225), o Abraxane 260 mg/m² administrado como una perfusión de 30 minutos sin premedicación (N = 229).

El 64% de los pacientes tenía una alteración del estado funcional (ECOG 1 ó 2) al comienzo del ensayo; el 79% tenía metástasis visceral; y el 76% presentaba > 3 puntos de metástasis. El 14% de los pacientes no había recibido quimioterapia previa, el 27% había recibido quimioterapia sólo como tratamiento adyuvante, el 40% como tratamiento metastásico, y el 19% como tratamiento adyuvante y metastásico. El 59% de los pacientes recibió el medicamento de estudio como terapia en segunda o siguientes líneas. El 77% de los pacientes había recibido tratamiento previo con antraciclinas. A continuación se muestran los resultados de la tasa de respuesta global, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia para los pacientes que recibieron el tratamiento en >1ª línea.

Tabla 2: Resultados de la tasa de respuesta global, mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad, la supervivencia libre de progresión y supervivencia, según evaluaciones del investigador

Variable de eficacia	Abraxane (260 mg/m ²)	Paclitaxel en disolución (175 mg/m ²)	valor de p
<i>Tasa de respuesta [IC 95%] (%)</i>			
Tratamiento en > 1ª línea	26,5 [18,98, 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54, 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad [IC 95%] (semanas)</i>			
Tratamiento en > 1ª línea	20,9 [15,7, 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0, 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Mediana de la supervivencia libre de progresión [IC 95%] (semanas)</i>			
Tratamiento en > 1ª línea	20,6 [15,6, 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0, 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Supervivencia [IC 95%] (semanas)</i>			
Tratamiento en > 1ª línea	56,4 [45,1, 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0, 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Estos datos están basados en el Informe Final de Ensayo Clínico: Addendum CA012-0 con fecha final (23 de marzo de 2005)

^a Test de chi-cuadrado

^b Test de rangos logarítmicos (log-rank)

Se evaluó la seguridad en 229 pacientes tratados con Abraxane en el ensayo clínico controlado y aleatorizado. La evaluación de la neurotoxicidad del paclitaxel se basó en la mejora en un grado en pacientes que experimentaron neuropatía periférica de grado 3 en cualquier momento durante la terapia. No se evaluó el curso natural de la neuropatía periférica hasta la resolución a condiciones basales, debido a la toxicidad acumulativa de Abraxane tras > 6 ciclos de tratamiento, por lo que aún no se conoce.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de paclitaxel se determinó en ensayos clínicos con dosis de 80 a 375 mg/m² en perfusiones continuas de 30 y 180 minutos. La exposición a paclitaxel (AUC) aumentó de forma lineal desde 2.653 a 16.736 ng.h/ml tras la administración de dosis de 80 a 300 mg/m².

Después de la administración intravenosa de la dosis recomendada en clínica de 260 mg/m² a pacientes con cáncer de mama metastásico, la concentración plasmática de paclitaxel disminuyó en varias etapas (multifásica). La mediana de la concentración plasmática máxima (C_{max}) de paclitaxel, que se alcanza al final de la perfusión, fue de 18,7 µg/ml. La mediana del aclaramiento total fue de 15 l/h/m². La semivida de eliminación terminal fue de aproximadamente 27 horas. La mediana del volumen de distribución fue de 632 l/m²; el amplio volumen de distribución es indicativo de la extensa distribución extravascular y/o de la fijación tisular de paclitaxel.

En un ensayo en pacientes con tumores sólidos en fase avanzada, se compararon las características farmacocinéticas de paclitaxel tras la administración por vía intravenosa durante 30 minutos de

260 mg/m² de Abraxane frente a la perfusión durante 3 horas de 175 mg/m² de paclitaxel en solución. Tanto el aclaramiento de paclitaxel (43%) como su volumen de distribución (53%) fueron mayores con Abraxane que con paclitaxel en solución. Las diferencias en C_{max} y C_{max}* corregida para la dosis reflejaron variaciones en la dosis total y en la velocidad de perfusión. No hubo diferencias en la semivida de eliminación terminal.

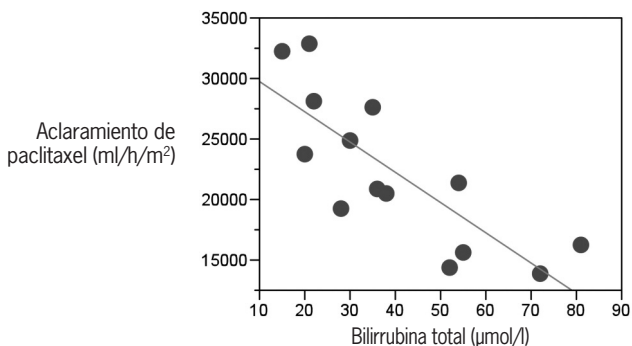
En un estudio de dosis repetidas con 12 pacientes que recibieron Abraxane por vía intravenosa a la dosis aprobada, la variabilidad intrapaciente en la exposición sistémica a paclitaxel (AUC_{inf}) fue del 19% (rango = 3,21%-27,70%). No hubo indicios de acumulación de paclitaxel con ciclos múltiples de tratamiento.

Se evaluó mediante ultrafiltración la fijación de paclitaxel a proteínas tras la administración de Abraxane. La fracción de paclitaxel libre fue significativamente mayor con Abraxane (6,2%) que con paclitaxel en solución (2,3%). Esto produjo una exposición significativamente mayor a paclitaxel sin fijar con Abraxane en comparación con paclitaxel en solución, aunque la exposición total es comparable. Esto se debe posiblemente a que paclitaxel no queda atrapado en micelas de Cremophor EL como sucede con paclitaxel en solución. De acuerdo con la literatura publicada y en los estudios *in vitro* de fijación a proteínas séricas humanas, (utilizando paclitaxel en 6 μM) la presencia de ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectó a la fijación de paclitaxel a proteínas.

De acuerdo con la literatura publicada, los estudios *in vitro* con microsomas y cortes tisulares hepáticos humanos muestran que paclitaxel se metaboliza principalmente a 6α-hidroxi paclitaxel y a dos metabolitos minoritarios, 3'-p-hidroxi paclitaxel y 6α-3'-p-dihidroxi paclitaxel. La formación de estos metabolitos hidroxilados está catalizada por las isoenzimas CYP2C8, -3A4, y ambas isoenzimas -2C8 y -3A4, respectivamente.

El perfil farmacocinético de Abraxane administrado en perfusión de 30 minutos se evaluó en 15 de 30 pacientes con tres niveles de insuficiencia hepática en función de los niveles de la bilirrubina sérica y de las enzimas hepáticas. La Figura 1 muestra la correlación entre el aclaramiento de paclitaxel y la bilirrubina total en sangre, determinada justo antes de la administración.

Figura 1 Correlación entre el aclaramiento de paclitaxel y la bilirrubina total en sangre



No se ha estudiado formalmente el efecto de la insuficiencia renal sobre la distribución de paclitaxel. En pacientes con cáncer de mama metastásico, tras una perfusión continua de 30 minutos de Abraxane a 260 mg/m², la media de la excreción urinaria acumulada del fármaco inalterado correspondía al 4% de la dosis total administrada, con menos de un 1% como metabolitos 6 α -hidroxipaclitaxel y 3'-p-hidroxipaclitaxel, lo cual indica la importancia del aclaramiento no-renal. El metabolismo hepático y la excreción biliar son los mecanismos principales de eliminación de paclitaxel.

La farmacocinética de paclitaxel en pacientes de más de 65 años parece comparable a la de pacientes menores de 65 años. Sin embargo, se dispone de escasa información sobre pacientes de más de 75 años, ya que sólo se incluyeron 3 pacientes de esta edad en el análisis farmacocinético.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de paclitaxel. No obstante, según la literatura publicada, debido a su mecanismo de acción farmacodinámico, paclitaxel es un agente potencialmente carcinogénico y genotóxico a dosis clínicas. Paclitaxel ha demostrado ser clastogénico *in vitro* (induce aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) e *in vivo* (test de micronúcleos en ratones). Paclitaxel ha demostrado ser genotóxico *in vivo* (test de micronúcleos en ratones), pero no produjo mutagenicidad en el test de Ames o en el ensayo de mutación génica en células ováricas de hámster chino/hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa (CHO/HGPRT). La administración de paclitaxel a dosis inferiores a la terapéutica humana se asoció con baja fertilidad y toxicidad fetal en ratas. Los estudios en animales mostraron efectos tóxicos irreversibles en los órganos reproductores masculinos a niveles de exposición clínicamente relevantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Solución de albúmina humana (contiene sodio, caprilato de sodio y N-acetil DL triptófano).

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir: 3 años

Estabilidad de la suspensión reconstituida en el vial:

Tras la primera reconstitución, la suspensión debe transferirse inmediatamente a una bolsa de perfusión. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 8 horas a 2°C-8°C en el envase original y protegido de la luz intensa. Se puede utilizar una protección alternativa contra la luz en la sala limpia.

Estabilidad de la suspensión reconstituida en la bolsa de perfusión:

Tras la reconstitución, la suspensión reconstituida en la bolsa de perfusión debe administrarse inmediatamente. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 8 horas a una temperatura hasta 25°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir:

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Suspensión reconstituida:

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 50 ml (vidrio tipo 1) con un tapón (goma butilo), con una sello (aluminio), que contiene 100 mg de paclitaxel.

Tamaño de envase de un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones de preparación y administración:

Paclitaxel es un fármaco antineoplásico citotóxico, por lo que Abraxane debe manipularse con precaución, al igual que ocurre con otros fármacos potencialmente tóxicos. Se recomienda el uso de guantes, gafas de seguridad y ropas protectoras. En caso de contacto de la suspensión con la piel, debe lavar el área afectada inmediatamente y a fondo con agua y jabón. En caso de contacto con las mucosas, éstas deben lavarse a fondo con agua abundante. Abraxane sólo debe ser preparado y administrado por personal experimentado en la manipulación de agentes citotóxicos, exceptuando las mujeres embarazadas, que no deben manipular Abraxane.

Reconstitución y administración del medicamento:

Abraxane se presenta como polvo liofilizado estéril para su reconstitución antes de su uso. Tras la reconstitución, cada ml de suspensión contiene 5 mg de paclitaxel.

Con una jeringa estéril, deben inyectarse lentamente 20 ml de solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico para perfusión en un vial de Abraxane durante 1 minuto como mínimo. La suspensión debe dirigirse directamente hacia las paredes interiores del vial. La suspensión no debe inyectarse directamente sobre el polvo ya que se produciría espuma.

Tras añadir la solución, debe dejarse reposar el vial durante un mínimo de 5 minutos para permitir la humectación adecuada del sólido. A continuación, se debe agitar lenta y suavemente y/o invertir el vial durante al menos 2 minutos hasta completar la resuspensión del polvo. Debe evitarse la formación de espuma. Si se forma espuma o grumos, se debe dejar reposar la suspensión durante al menos 15 minutos hasta que desaparezca la espuma.

La suspensión reconstituida debe tener un aspecto lechoso y homogéneo sin precipitados visibles. Si hay indicios de precipitación o sedimentación, se debe invertir de nuevo el vial suavemente para conseguir la resuspensión completa antes de su uso. Puede producirse una cierta sedimentación de la suspensión reconstituida. Agite suavemente el vial para conseguir la resuspensión completa antes de su uso.

Deseche la suspensión reconstituida si se observan precipitados.

Calcule el volumen exacto de suspensión de 5 mg/ml correspondiente a la dosis total necesaria para el paciente e inyecte la cantidad apropiada de Abraxane reconstituido en una bolsa de perfusión intravenosa vacía, estéril, de PVC o de otro material. No es necesario el uso de envases para solución o de conjuntos de material de administración específicos libres de DEHP para preparar o administrar perfusiones de Abraxane. No deben utilizarse filtros en línea.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abraxis BioScience Limited

Rosanne House, Parkway, Welwyn Garden City, Herts, AL8 6HG - Reino Unido

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/428/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

11 de enero de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2010

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Uso hospitalario.

Presentación: Un vial. PVL: 240,00 €. PVP: 290,91 €. PVP(IVA): 302,55 €.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

EU 026-SP - 07/10

