ABRAXANE®

NANOPARTICULAS DE PACLITAXEL
LIGADO A ALBÚMINA 100 mg
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE

VENTA BAJO RECETA PROFESIONAL

ADVERTENCIA: MIELOSUPRESIÓN SEVERA
- **No administrar ABRAXANE a pacientes que tienen un recuento de neutrófilos basal inferior a 1.500 células/mm³ *[ver Contraindicaciones (4)]***
- **Monitorear neutropenia principalmente, que puede ser severa y producir infección o sepsis *[ver Advertencias y precauciones (5.1;5.3).***
- **Realizar recuentos frecuentes de células sanguíneas en todos los pacientes que reciben ABRAXANE *[ver Advertencias y precauciones (5.1;5.3).***

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:
Cada vial contiene:
Paclitaxel (como paclitaxel albúmina) 100 mg.
Luego de la reconstitución, cada ml de la suspensión contiene *5 mg de paclitaxel (como paclitaxel albúmina)*
Excipientes:
Solución de albúmina humana

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

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones importantes para la administración
NO SUSTITUYA POR O CON OTRA FORMULACIÓN DE PACLITAXEL. ABRAXANE tiene instrucciones de dosificación y administración diferentes a otros productos con paclitaxel.

Monitorear cuidadosamente el sitio de infusión por extravasación o infiltración de droga durante la administración. Limitar la infusión de ABRAXANE a 30 minutos puede reducir el riesgo de reacciones relacionadas a la infusión [ver Reacciones Adversas (6.2)]

Considerar medicación previa en pacientes que hayan tenido anteriormente reacciones de hipersensibilidad a ABRAXANE. No volver a tratar pacientes que hayan experimentado hipersensibilidad severa a ABRAXANE [*Contraindicaciones (4) y Advertencias y Precauciones (5.5)*]

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

2.3 Dosificación recomendada para Cáncer de pulmón no microcítico
La dosis recomendada de ABRAXANE es 100 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos 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 (13.2)]*.

2.4 Dosificación recomendada para Adenocarcinoma de páncreas
La dosis recomendada de ABRAXANE es 125 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 30-40 minutos los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Administrar gemcitabina inmediatamente después de ABRAXANE los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días *[ver Estudios clínicos (13.3)]*.

2.5 Modificaciones de la dosificación para insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, reducir la dosis inicial de ABRAXANE de acuerdo a lo indicado en la Tabla 1.

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

	Niveles de AST		Niveles de bilirrubina	DOSIS DE ABRAXANE[a] MBC	NSCLC[c]	Adenocarcinoma de páncreas[c]
Moderada	< 10 x ULN	Y	> 1,5 a ≤ 3 x ULN	200 mg/m² [b]	80 mg/m² [b]	no recomendado
Severa	< 10 x ULN	Y	> 3 a ≤ 5 x ULN	200 mg/m² [b]	80 mg/m² [b]	no recomendado
	> 10 x ULN	O	> 5 x ULN	no recomendado	no recomendado	No recomendado

AST = Aspartato aminotransferasa; MBC = Cáncer de mama metastásico; NSCLC = Cáncer de pulmón no microcítico; ULN = Límite superior de la normalidad.
[a] Las recomendaciones de dosificación son para el primer curso de terapia. La necesidad de un ajuste adicional de la dosis en los ciclos posteriores debe basarse en la tolerancia individual.
[b] El aumento de la dosis a 260 mg/m² en pacientes con cáncer de mama metastásico o a 100 mg/m² en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico debe considerarse en ciclos subsiguientes si el paciente tolera la dosis reducida durante 2 ciclos.
[c] Los pacientes con niveles de bilirrubina por encima del límite superior a lo normal fueron excluidos de los estudios clínicos para cáncer pancreático o de pulmón.

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

Cáncer de pulmón no microcítico
- No administrar ABRAXANE el Día 1 del ciclo hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea al menos de 1.500 células/mm³ y el recuento plaquetario sea al menos de 100.000 células/mm³ *[ver Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)]*.
- En pacientes que desarrollan neutropenia o trombocitopenia severa, suspender el tratamiento hasta que los recuentos se recuperen a un recuento absoluto de neutrófilos de al menos 1.500 células/mm³ y un recuento de plaquetas de al menos 100.000 células/mm³ el día 1 o un recuento absoluto de neutrófilos de al menos 500 células/mm³ y un recuento de plaquetas de al menos 50.000 células/mm³ los Días 8 o 15 del ciclo. Al reiniciar la dosis, reducir permanentemente las dosis de ABRAXANE y carboplatino, tal como figura en la Tabla 2.
- Suspender ABRAXANE en caso de neuropatía periférica de Grado 3-4. Retomar ABRAXANE y carboplatino en dosis reducidas (ver Tabla 2) cuando la neuropatía periférica mejore a Grado 1 o se haya resuelto por completo *[ver Advertencias y Precauciones (5.2) y Reacciones adversas (6.1)]*.

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

Reacción adversa	Ocurrencia	Dosis de ABRAXANE semanal (mg/m²)	Dosis de Carboplatino cada 3 semanas (AUC mg·min/mL)
Fiebre neutropénica (ANC menor a 500/mm³ con fiebre >38°C) o Retraso del próximo ciclo de más de 7 días en caso de ANC menor a 1500/mm³ o ANC menor a 500/mm³ durante más de 7 días	Primera	75	4,5
	Segunda	50	3
	Tercera	Discontinuar tratamiento	
Recuento plaquetario menor a 50.000/mm³	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 de páncreas
En la Tabla 3 se indican las reducciones de los niveles de dosis para pacientes con adenocarcinoma de páncreas, según se hace referencia en las Tablas 4 y 5.

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

Nivel de dosis	ABRAXANE (mg/m²)	Gemcitabina (mg/m²)
Dosis completa	125	1000
1era reducción de dosis	100	800
2do 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 de 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 de páncreas

Día del ciclo	ANC (células/mm³)		Recuento de plaquetas (células/mm³)	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

ANC = recuento absoluto de neutrófilos

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

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

Reacción adversa	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	

2.7 Preparación para la administración intravenosa
ABRAXANE es un fármaco citotóxico. Seguir los procedimientos correspondientes de manipulación y desecho especiales.[1] Se recomienda usar guantes. Si ABRAXANE (polvo liofilizado o suspensión reconstituida) entra en contacto con la piel, lavarla inmediata y completamente con jabón y agua. Tras la exposición tópica a paclitaxel, las reacciones pueden incluir picazón, ardor y enrojecimiento. Si ABRAXANE entra en contacto con las membranas mucosas, éstas deben lavarse completamente con abundante agua.

ABRAXANE se presenta como polvo liofilizado estéril para su reconstitución antes de su uso. **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%,.
2. Inyectar lentamente los 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%, , 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%, , 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 re-suspensión 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/L necesario 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). Inyectar la cantidad apropiada de ABRAXANE reconstituido en una bolsa de infusión intravenosa vacía y estéril [recipientes de cloruro de polivinilo (PVC) plastificados, bolsa intravenosa de tipo PVC o sin PVC]. No es necesario el uso de envases de solución especiales sin DEHP o de sets de administración para preparar o administrar infusiones 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 una temperatura no más de 30°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 entre 2ºC a 8ºC 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 2ºC a 8ºC 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 25ºC) 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, para uso intravenoso: polvo liofilizado estéril de blanco a amarillo con 100 mg de paclitaxel formulado como partículas ligadas a albúmina en viales monodosis para ser reconstituido.

4 CONTRAINDICACIONES
ABRAXANE está contraindicado en pacientes:
- con un recuento de neutrófilos basal < 1.500 células/mm³ [ver Advertencias y Precauciones (5.1)].
- que tuvieron una reacción de hipersensibilidad severa a ABRAXANE [ver Advertencias y Precauciones (5.5)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Mielosupresión severa
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 (MBC), en el 47% de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y en el 38% de los pacientes con cáncer pancreático.
Se debe realizar un monitoreo en busca de neutropenia severa y trombocitopenia por medio de hemogramas completos de forma frecuente, incluido uno previo a la dosis en el Día 1 (en caso de MBC) y los Días 1, 8 y 15 (en caso de NSCLC y cáncer pancreático). No administrar ABRAXANE a pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) basal inferior a 1.500 células/mm³ [ver Contraindicaciones (4)].

En caso de presentarse neutropenia severa (<500 células/mm³ durante siete días o más) en el transcurso del tratamiento con ABRAXANE, reducir la dosis de ABRAXANE en los ciclos posteriores en pacientes con MBC o NSCLC.
En pacientes con MBC, reiniciar el tratamiento con ciclos cada 3 semanas de ABRAXANE luego de recuperar el ANC a un nivel >1.500 células/mm³ y las plaquetas a un nivel >100.000 células/mm³.
En pacientes con NSCLC, reiniciar el tratamiento si se lo recomienda con dosis reducidas permanentemente tanto para ABRAXANE semanal como para carboplatino cada 3 semanas luego de recuperar el ANC a por lo menos 1.500 células/mm³ y el recuento plaquetario a al menos 100.000 células/mm³ en el Día 1 o el ANC a al menos 500 células/mm³ y el recuento plaquetario a al menos 50.000 células/mm³ los Días 8 o 15 del ciclo *[ver Dosificación y administración (2.6)]*.
En pacientes con adenocarcinoma de páncreas, suspender ABRAXANE y gemcitabina si el ANC es menor de 500 células/mm³ o las plaquetas son menos de 50.000 células/mm³ y posponer el inicio del siguiente ciclo si el ANC es menor de 1.500 células/mm³ o el recuento de plaquetas es menor de 100.000 células/mm³ en el Día 1 del ciclo. Reanudar el tratamiento con la reducción de dosis apropiada si se recomienda *[ver Dosificación y administración (2.6)]*.

5.2 Neuropatia Severa
La neuropatía sensitiva es dependiente de la dosis y del esquema de dosis *[ver Reacciones adversas (6.1)]*. En caso de presentarse neuropatía sensitiva ≥ de Grado 3, interrumpir el tratamiento con ABRAXANE hasta la resolución a Grado 1 o 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 (2.6)]*.

5.3 Sepsis
Se observó sepsis en el 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 contrae fiebre (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 ≥ 1.500; luego reanudar el tratamiento a niveles de dosis reducidos *[ver Dosificación y administración (2.6)]*.

5.4 Neumonitis
Se observó neumonitis, incluidos algunos casos que fueron fatales, en el 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 severa
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 [ver Contraindicaciones (4)].
Se ha reportado hipersensibilidad cruzada entre ABRAXANE y otros taxanos, lo cual puede incluir reacciones graves tales como anafilaxis. Debe monitorearse rigurosamente a los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otros taxanos durante el inicio del tratamiento con ABRAXANE.

5.6 Uso en pacientes con Insuficiencia hepática
La exposición y la toxicidad de paclitaxel pueden aumentar en pacientes con insuficiencia hepática., Monitorear rigurosamente a pacientes con insuficiencia hepática por mielosupresión severa.
No se recomienda ABRAXANE en pacientes que tengan una bilirrubina total >5 x ULN o una AST >10 x ULN. 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 ≤10 x ULN). La dosis inicial debe reducirse en pacientes que padezcan insuficiencia hepática moderada o severa *[ver Dosificación y administración (2.5), Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología clínica (11)]*.

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 Toxicidad embriofetal
Basándose en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales, ABRAXANE puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de partículas de paclitaxel ligado a albúmina en ratas durante la preñez en dosis inferiores a la dosis máxima recomendada en humanos, sobre la base de la superficie corporal, provocó toxicidad embriofetal, incluso mortalidad intrauterina, aumento de reabsorciones, menor número de fetos vivos y malformaciones.
Debe advertirse a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto. Recomendar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen anticoncepción eficaz y que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con ABRAXANE y durante un mínimo de seis meses posteriores a la última dosis de ABRAXANE *[ver Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3), Farmacología Clínica (11.1)]*.
Basándose en hallazgos de estudios de toxicidad genética y de reproducción animal, recomendar a los pacientes varones con parejas femeninas con capacidad reproductiva que usen métodos de anticoncepción efectivos y eviten engendrar un hijo durante el tratamiento con ABRAXANE y durante un mínimo de tres meses posteriores a la última dosis de ABRAXANE *[ver Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3), Toxicidad no clínica (12.1)]*.

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 (≥ 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, náuseas, infecciones y diarrea *[ver Reacciones adversas (6.1)]*.
Las reacciones adversas más comunes (≥ 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 (6.1)]*.
Las reacciones adversas serias 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 causaron la discontinuación permanente de ABRAXANE son neutropenia (3%), trombocitopenia (3%) y neuropatía periférica (1%). Las reacciones adversas más comunes que causaron la reducción de la dosis de ABRAXANE son neutropenia (24%), trombocitopenia (13%) y anemia (6%). Las reacciones adversas más comunes que causaron suspensión o retraso de las dosis de ABRAXANE son neutropenia (41%), trombocitopenia (30%) y anemia (16%).
En un estudio abierto y aleatorizado de ABRAXANE en combinación con gemcitabina para adenocarcinoma pancreático [ver Estudios clínicos (13.3)], las reacciones adversas de ABRAXANE más frecuentes (≥ 20%) seleccionadas (con una incidencia más elevada ≥ 5%) son neutropenia, fatiga, neuropatía periférica, náuseas, alopecia, edema periférico, diarrea, pirexia, vómitos, disminución del apetito, erupción y deshidratación [ver Reacciones adversas (6.1)]. Las reacciones adversas serias más frecuentes de ABRAXANE (con una incidencia más elevada ≥ 1%) son pirexia (6%), deshidratación (5%), neumonía (4%) y vómitos (4%). Las reacciones adversas más frecuentes que resultaron en la discontinuación permanente de ABRAXANE son neuropatía periférica (8%), fatiga (4%) y trombocitopenia (2%). Las reacciones adversas más frecuentes que resultaron en la reducción de la dosis de ABRAXANE son neutropenia (10%) y neuropatía periférica (6%). Las reacciones adversas más frecuentes que causaron suspensión o retraso en la dosis de ABRAXANE son neutropenia (16%), trombocitopenia (12%), fatiga (8%), neuropatía periférica (15%), anemia (5%) y diarrea (5%).

6.1 Experiencia en ensayos clínicos
Cáncer de mama metastásico
La tabla 6 muestra la frecuencia de las reacciones adversas importantes en un ensayo comparativo aleatorizado para los pacientes que recibieron ABRAXANE como único agente o bien una inyección de paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Tabla 6: Eventos adversos ddel estudio aleatorizado de cáncer de mama metastásico con un cronograma cada 3 semanas

	Porcentaje de pacientes ABRAXANE 260 mg/m² durante 30 min (n=229)	Inyección de paclitaxel 175 mg/m² durante 3 h[a] (n=225)
Médula ósea		
Neutropenia		
< 2,0 x 10^9/l	80	82
< 0,5 x 10^9/l	9	22
Trombocitopenia		
< 100 x 10^9/l	2	3
< 50 x 10^9/l	<1	<1
Anemia		
< 11 g/dl	33	25
< 8 g/dl	1	<1
Infecciones	24	20
Neutropenia febril	2	1
Sepsis neutropénica	< 1	< 1
Sangrado	2	2
Reacción de hipersensibilidad[b]		
Todas	4	12
Severa[c]	0	2
Cardiovascular		
Alteración de los signos vitales durante la administración		
Bradicardia	<1	<1
Hipotensión	5	5
Eventos cardiovasculares severos[c]	3	4
ECG anormal		
Todos los pacientes	60	52
Pacientes con inicio anormal	35	30
Respiratorios		
Tos	7	6
Disnea	12	9
Neuropatía sensitiva		
Cualquier síntoma	71	56
Síntomas severos[c]	10	2
Mialgia/Artralgia		
Cualquier síntoma	44	49
Síntomas severos[c]	8	4
Astenia		
Cualquier síntoma	47	39
Síntomas severos[c]	8	3
Retención de líquidos / Edema		
Cualquier síntoma	10	8
Síntomas severos[c]	0	<1
Gastrointestinales		
Náuseas		
Cualquier síntoma	30	22
Síntomas severos[c]	3	<1
Vómitos		
Cualquier síntoma	18	10
Síntomas severos[c]	4	1
Diarrea		
Cualquier síntoma	27	15
Síntomas severos[c]	<1	1
Mucositis		
Cualquier síntoma	7	6
Síntomas severos[c]	<1	0
Alopecia	90	94
Hepáticos (Pacientes con valores basales normales)		
Aumento de la bilirrubina	7	7
Aumento de la fosfatasa alcalina	36	31
Aumento de ASG (SGOT)	39	32
Reacción en el sitio de la inyección	<1	1

[a] Los pacientes a los que se aplicaron inyecciones de paclitaxel recibieron medicación previa.
[b] Incluye eventos relacionados con el tratamiento relacionados con hipersensibilidad (por ej. rubor, disnea, dolor de pecho, hipotensión) que comenzaron el día de la administración.
[c] Los eventos severos se definen como aquellos que tienen por lo menos una toxicidad de Grado 3.

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

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

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

Cardiovasculares
Se produjo hipotensión, durante la infusión de 30 minutos, en el 5% de los pacientes. Se produjo bradicardia durante la infusión de 30 minutos 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 discontinuación 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 anormalidades de los electrocardiogramas (ECG) fueron comunes entre los pacientes al inicio. Las anormalidades de los ECG durante el estudio generalmente no produjeron síntomas, no fueron limitantes de la dosis y no precisaron intervenciones. Se observaron anormalidades de ECG en el 60% de los pacientes. Entre los pacientes con ECG normal antes de ingresar al estudio, el 35% desarrolló un trazado anormal mientras estuvo en el estudio. Las modificaciones de ECG informadas con más frecuencia fueron anormalidades 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 severidad de la neuropatía sensitiva aumentaron con la acumulación de la dosis. La neuropatía sensitiva fue la causa de la discontinuación 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 mejoría comprobada tras un promedio de 22 días; 10 pacientes reanudaron el tratamiento con una dosis reducida de ABRAXANE y 2 lo interrumpieron debido a neuropatía periférica. De los 10 pacientes sin mejoría documentada, 4 discontinuaron 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 grupos del ensayo controlado.

Trastornos de la visión
Se produjeron alteraciones 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 o 375 mg/m²). Estos efectos generalmente fueron reversibles.

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

Hepáticos
Se informaron aumentos de la GGT de Grado 3 o 4 en el 14% de los pacientes tratados con ABRAXANE y en el 10% de los pacientes tratados con inyección de paclitaxel en un ensayo aleatorizado.

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

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

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 (estadio IIIB) o metastásico (IV) en un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado. ABRAXANE fue administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos con una dosis de 100 mg/m² los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La inyección de paclitaxel fue administrada como infusión intravenosa durante 3 horas con una dosis de 200 mg/m², luego de la premedicación. En ambos grupos de tratamiento, se administró carboplatino de forma intravenosa a una dosis de AUC = 6 mg•min/ml en el Día 1 de cada ciclo de 21 días luego de finalizar la infusión de ABRAXANE/paclitaxel.
Las diferencias en la dosis y esquema de paclitaxel entre los dos grupos limitan la comparación directa de reacciones adversas dependientes de la dosis y el esquema. Entre los pacientes evaluables con respecto a las reacciones adversas, la mediana de edad era de 60 años, el 75% eran hombres y el 81% eran de raza blanca, el 49% tenía adenocarcinoma, el 43% tenía cáncer de pulmón epidermoide, el 76% tenía una 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) se observaron 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 erupción 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 anormalidades detectadas en el laboratorio, que ocurrieron con una diferencia de ≥ 5% para todos los grados (1-4) o ≥ 2% para toxicidad Grado 3-4 entre pacientes tratados con ABRAXANE más carboplatino o inyección de paclitaxel más carboplatino.

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

	ABRAXANE (100 mg/m² semanales) más carboplatino		Inyección de Paclitaxel (200 mg/m² cada 3 semanas) más carboplatino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Anemia[1,2]	98	28	91	7
Neutropenia [1,3]	85	47	83	58
Trombocitopenia[1,3]	68	18	55	9

[1] 508 pacientes evaluados en el grupo tratado con ABRAXANE/carboplatino
[2] 514 pacientes evaluados en el grupo tratado con inyección de paclitaxel/carboplatino
[3] 513 pacientes evaluados en el grupo tratado con inyección de paclitaxel/carboplatino

La Tabla 8 muestra la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas que ocurrieron con una diferencia de ≥ 5% para todos los grados (1-4) o ≥ 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 ≥5% para todos los grados de toxicidad o ≥2% para la toxicidad Grado 3-4 entre los grupos de tratamiento

Clasificación por órganos y sistema	Reacción adversa	ABRAXANE (100 mg/m² semanales) + carboplatino (N=514)		Inyección de paclitaxel (200 mg/m² cada 3 semanas)+ carboplatino (N=524)	
		Toxicidad Grado 1-4 (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Toxicidad Grado 1-4 (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica[a]	48	3	64	12
Trastornos generales y afecciones en la zona de administración	Edema periférico	10	0	4	<1
Trastornos torácico respiratorios y mediastínicos	Epistaxis	7	0	2	0
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	13	<1	25	2
	Mialgia	10	<1	19	2

[a] La neuropatía periférica es definida por la SMQ del MedDRA Versión 14.0 como neuropatía (amplio alcance).

En el grupo tratado con ABRAXANE más carboplatino, 17/514 (3%) de los 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.

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

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

Tabla 9. Anormalidades hematológicas seleccionadas detectadas en laboratorio con una incidencia mayor (≥ 5% para eventos Grados 1-4 o ≥ 2% para eventos Grados 3-4) en el grupo ABRAXANE/gemcitabina

	ABRAXANE (125 mg/m²)/Gemcitabina[d]		Gemcitabina	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Neutropenia [a,b]	73	38	58	27
Trombocitopenia[b,c]	74	13	70	9

[a] 405 pacientes evaluados en el grupo tratado con ABRAXANE/gemcitabina
[b] 388 pacientes evaluados en el grupo tratado con gemcitabina
[c] 404 pacientes evaluados en el grupo tratado con ABRAXANE/gemcitabina
[d] Se administraron factores de crecimiento de neutrófilos a 26% de los pacientes en el grupo ABRAXANE/gemcitabina.

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

Tabla 10. Reacciones adversas seleccionadas con una incidencia mayor (≥ 5% para toxicidad de todos los grados o ≥ 2% para toxicidad Grado 3 o superior) en el grupo con ABRAXANE/gemcitabina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	ABRAXANE (125 mg/m²) y Gemcitabina (N=421)		Gemcitabina (N=402)	
		Todos los grados	Grado 3 o mayor	Todos los grados	Grado 3 o mayor
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%)
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[a]	227 (54%)	70 (17%)	51 (13%)	3 (1%)
	Disgeusia	68 (16%)	0	33 (8%)	0
	Dolor de cabeza	60 (14%)	1 (<1%)	38 (9%)	1 (<1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	152 (36%)	23 (5%)	104 (26%)	8 (2%)
	Deshidratación	87 (21%)	31 (7%)	45 (11%)	10 (2%)
	Hipopotasemia	52 (12%)	18 (4%)	28 (7%)	6 (1%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	72 (17%)	0	30 (7%)	0
	Epistaxis	64 (15%)	1 (<1%)	14 (3%)	1 (<1%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto urinario[b]	47 (11%)	10 (2%)	20 (5%)	1 (<1%)
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Dolor en extremidades	48 (11%)	3 (1%)	24 (6%)	3 (1%)
	Artralgia	47 (11%)	3 (1%)	13 (3%)	1 (<1%)
	Mialgia	44 (10%)	4 (1%)	15 (4%)	0
Trastornos psiquiátricos	Depresión	51 (12%)	1 (<1%)	24 (6%)	0

[a] La neuropatía periférica se define por la SMQ del MedDRA, Versión 15.0 como neuropatía (amplio alcance)
[b] Las infecciones del tracto urinario incluyen los términos preferidos: 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 de páncreas que recibieron ABRAXANE/gemcitabina incluyeron:

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

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

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

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

6.2 Experiencia tras la comercialización
Las reacciones adversas siguientes fueron identificadas durante el uso tras la aprobación de ABRAXANE o con la inyección de paclitaxel y puede esperarse que ocurra con ABRAXANE . Teniendo en cuenta que estas reacciones son informadas voluntariamente a partir 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.

Reacciones de hipersensibilidad
Se informaron reacciones de hipersensibilidad severas y algunas veces fatales.. se ha reportado hipersensibilidad cruzada entre ABRAXANE y otros taxanos.

Cardiovasculares

Insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y bloqueo auriculoventricular. La mayoría de los pacientes había sido expuesta a fármacos cardiotóxicos, como por ejemplo antraciclinas, o padecía una enfermedad cardiaca subyacente.

Respiratorias
Neumonitis, neumonía intersticial y embolia pulmonar. Neumonitis por radiación en pacientes que recibieron radioterapia concurrente. Fibrosis pulmonar fue informada con inyección de paclitaxel.

Neurológicas
Se informaron parálisis de pares craneales y paresia de las cuerdas vocales, así como neuropatía autonómica resultante en íleo paralítico.

Trastornos de la visión
Ha sido reportada la reducción de la agudeza visual debido a edema macular cistoideo (CME) El CME puede mejorar y la agudeza visual puede restituirse a su estado original luego de la suspensión del tratamiento.
Potenciales evocados visuales anormales en pacientes tratados con inyección de paclitaxel sugieren un daño persistente del nervio óptico.

Hepáticas
Necrosis hepática y encefalopatía hepática que produjeron la muerte en pacientes tratados con inyección de paclitaxel.

Gastrointestinales (GI)
Obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis y colitis isquémica.. 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
Extravasación.Se recomienda monitorear de cerca el lugar de infusión de ABRAXANE por si se produce una infiltración durante la administración del medicamento [ver Dosificación y Administración 2.1].

Se informaron eventos severos tales como flebitis, celulitis, endurecimiento, necrosis y fibrosis con inyección de paclitaxel. En algunos casos, el inicio de la reacción en el lugar de la inyección ocurrió durante una infusión prolongada o demoró hasta 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.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Síndrome de lisis tumoral.

Otros eventos clínicos
eacciones cutáneas, incluyendo erupción generalizada o maculopapular, eritema y prurito. Reacciones de fotosensibilidad, fenómeno de recuerdo de radiación, escleroderma y en algunos pacientes previamente expuestos a la capecitabina, se han notificado casos de eritrodisestesia palmoplantar. Se informó síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
Conjuntivitis, celulitis y aumento del lagrimeo con la inyección de paclitaxel.

Exposición accidental
Con la inhalación de paclitaxel se informaron disnea, dolor de pecho, ardor ocular, dolor de garganta y náuseas.
Tras la exposición tópica, las reacciones incluyeron picazón, ardor y enrojecimiento.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El metabolismo de paclitaxel es catalizado por el CYP2C8 y CYP3A4. Debe tenerse precaución al administrar ABRAXANE conjuntamente con medicamentos conocidos por inhibir o inducir el CYP2C8 o bien el CYP3A4.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos
Sobre la base de su mecanismo de acción y los descubrimientos en animales, ABRAXANE puede causar daño fetal al administrarse a mujeres embarazadas. [*ver Farmacología Clínica (12.1)*]. No se cuenta con datos sobre humanos sobre el uso de Abraxane en mujeres embarazadas que informen el riesgo asociado con el fármaco.
En estudios de reproducción animal, la administración de partículas de paclitaxel ligado a albúmina a ratas durante la preñez durante el período de organogénesis, resultó en toxicidad embriofetal a dosis de aproximadamente el 2% de la dosis diaria máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m² (ver Datos). Advertir a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto.
No se conoce la tasa prevalente de defectos congénitos graves y de abortos espontáneos para la población indicada.
En la población general de Estados Unidos, la tasa estimada de defectos congénitos graves y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es 2 a 4% y 15 a 20 % respectivamente.

Datos
Datos de estudios realizados con animales
En estudios de desarrollo embriofetal, la administración intravenosa de partículas de paclitaxel ligado a albúmina a ratas durante la preñez, los días de gestación 7 a 17 con dosis de 6 mg/m² (aproximadamente el 2% de la dosis diaria máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m²) provocó toxicidad embriofetal, según lo indicado por la mortalidad intrauterina, aumento de las reabsorciones (hasta 5 veces), reducción del número de camadas y fetos vivos, reducción del peso corporal fetal y aumento de las anormalidades fetales. Las anormalidades fetales incluyeron malformaciones de tejidos blandos y del esqueleto, tales como protrusión ocular, plegamiento retiniano, microftalmia y dilatación de los ventrículos cerebrales.

8.2 Lactancia
Resumen de los riesgos
No se dispone de datos sobre la presencia de paclitaxel en la leche materna ni de su efecto sobre el lactante o sobre la producción de leche. En estudios realizados animales, Paclitaxel y/o sus metabolitos se excretaron en la leche de ratas lactantes. (ver Datos). Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en lactantes, debe advertirse a las mujeres en período de amamantamiento que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con ABRAXANE y durante dos semanas posteriores a la última dosis.

Datos
Datos de estudios realizados en animales
Luego de la administración intravenosa de paclitaxel radiomarcado en ratas los días 9 y 10 posteriores al parto, las concentraciones de radioactividad en la leche fueron más elevadas que las observadas en el plasma y disminuyeron paralelamente a las concentraciones plasmáticas.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
Basándose en estudios en animales y en el mecanismo de acción, ABRAXANE puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver Uso en Poblaciones Específicas (8.1)

Prueba de embarazo
Verificar el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes de comenzar el tratamiento con ABRAXANE.

Anticoncepción
Mujeres
Advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos y eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con ABRAXANE y durante un mínimo de seis meses posteriores a la última dosis de ABRAXANE.

Hombres
Basándose en hallazgos en estudios de toxicidad genética y de reproducción animal, debe

advertirse a los hombres con parejas mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos y eviten engendrar un hijo durante el tratamiento con ABRAXANE y durante un mínimo de tres meses posteriores a la última dosis de ABRAXANE [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1) y Toxicología no clínica (12.1)*].

Infertilidad
Mujeres y hombres
Basándose en hallazgos en animales, ABRAXANE puede deteriorar la fertilidad en mujeres y hombres con capacidad reproductiva *[ver Toxicología no clínica (12.1)].*

8.4 Uso pediátrico
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ABRAXANE en pacientes pediátricos.
La farmacocinética, la seguridad y la actividad antitumoral de ABRAXANE se evaluaron en un estudio abierto, de escalado y de ampliación de dosis (NCT01962103) realizado en 96 pacientes pediátricos de entre 1,4 a < 17 años con tumores sólidos refractarios o recurrentes. La dosis máxima tolerada (MTD, por sus siglas en inglés) normalizada para el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) fue más baja en pacientes pediátricos en comparación con adultos. No se observaron nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos durante estos estudios.
Las exposiciones a paclitaxel ligado a proteína normalizadas por dosis, fueron más elevadas en 96 pacientes pediátricos (de edad entre 1,4 a < 17 años) en comparación con las de los adultos.

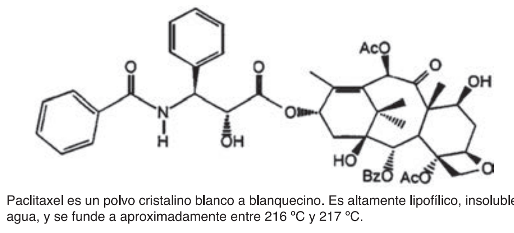
8.5 Uso geriátrico
De los 229 pacientes de un estudio al azar que recibieron ABRAXANE para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, el 13% tenía por lo menos 65 años de edad y < 2% tenía 75 años o más. El estudio de ABRAXANE no incluyó un número suficiente de pacientes con cáncer de mama metastásico de 65 años de edad o mayores para determinar si ellos respondían de manera diferente a pacientes más jóvenes.
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 del estudio aleatorizado 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 la diarrea, la disminución del apetito, la deshidratación y la 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 o más para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis inicial de ABRAXANE en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina estimado de 30 a <90 ml/min) *[ver Farmacología clínica (11)].* Los datos son insuficientes como para permitir recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina estimado <30 ml/min)

8.7 Insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de la dosis inicial de ABRAXANE en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > ULN y ≤ 1,5 x ULN y aspartato aminotransferasa [AST] ≤ 10 x ULN). Reducir la dosis inicial de ABRAXANE en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa *[ver Dosificación y administración (2.5) y Farmacología clínica (11)].*
No se recomienda usar ABRAXANE en pacientes con bilirrubina total > 5 x ULN o AST > 10 x ULN *[ver Dosificación y administración (2.5, Advertencias y precauciones (5.6) y Farmacología clínica (11)].* No se recomienda usar ABRAXANE en pacientes con adenocarcinoma metastásico del páncreas que tengan insuficiencia hepática moderada a severa *[ver Dosificación y administración (2.5)].*

9 SOBREDOSIS
No se conocen antídotos para la sobredosis de ABRAXANE. Las principales complicaciones previstas de la sobredosis serían supresión de la médula ósea, neurotoxicidad sensorial y mucositis.
En caso de sobredosis concurrir al hospital más cercano.

10 DESCRIPCIÓN
ABRAXANE para suspensión inyectable (partículas de paclitaxel ligado a proteínas para suspensión inyectable) (ligado a albúmina) es paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas a albúmina con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 130 nanómetros. Paclitaxel existe en las partículas en estado no cristalino y amorfo. Es un inhibidor de los microtúbulos. La denominación química 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. La fórmula empírica es $C_{47}H_{51}NO_{14}$ y el peso molecular es 853,91. Tiene la siguiente fórmula estructural:



Paclitaxel es un polvo cristalino blanco a blanquecino. Es altamente lipofílico, insoluble en agua, y se funde a aproximadamente entre 216 °C y 217 °C.

ABRAXANE se presenta como un polvo de blanco a amarillo, estéril y liofilizado para reconstitución con 20 mLl de una inyección de cloruro de sodio al 0,9% antes de la infusión intravenosa. Cada vial monodosis contiene 100 mg de paclitaxel (ligado a albúmina humana) y aproximadamente 900 mg de albúmina humana (que contiene caprilato de sodio y acetiltriptofanato de sodio). Cada mililitro (mL) de la suspensión reconstituida contiene 5 mg de paclitaxel formulado como partículas ligadas a albúmina. ABRAXANE no contiene solventes.

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
11.1 Mecanismo de acción
ABRAXANE es un inhibidor de los microtúbulos que estimula el ensamblado de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo su despolimerización. Esta estabilidad causa una inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos que es esencial para las funciones celulares vitales en las fases mitóticas y en la interfase. Paclitaxel induce la formación de grupos anormales o "haces" de microtúbulos a lo largo de todo el ciclo celular y de múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

11.2 Farmacocinética
Los estudios clínicos determinaron la farmacocinética del paclitaxel total luego de infusiones de 30 a 180 minutos de ABRAXANE con niveles de dosis de 80 a 375 mg/m^2 (0,31 a 1,15 veces la dosis máxima recomendada aprobada). Los niveles de dosis de mg/m^2 se refieren a los mg de paclitaxel contenidos en ABRAXANE. Tras la administración intravenosa de ABRAXANE a pacientes con tumores sólidos, las concentraciones plasmáticas de paclitaxel disminuyeron en forma bifásica; la disminución rápida inicial representa la distribución en el compartimiento periférico y la segunda fase más lenta representa la eliminación de la droga.
Tras la infusión de ABRAXANE, paclitaxel mostró una exposición lineal a la droga (AUC) en dosis clínicas en un rango entre 80 a 300 mg/m^2 (0,31 a 1,15 veces la dosis máxima recomendada aprobada). La farmacocinética de paclitaxel fue independiente de la duración de la administración intravenosa.
Los datos farmacocinéticos de 260 mg/m^2 de ABRAXANE administrado durante una infusión de 30 minutos se compararon con la farmacocinética de 175 mg/m^2 de una inyección de paclitaxel durante una infusión de 3 horas. El aclaramiento fue mayor (43%) y el volumen de distribución de ABRAXANE fue mayor (53%) que el 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%). El volumen total de distribución es de aproximadamente 1741 L; el alto volumen de distribución indica una extensa distribución extravascular y/o unión tisular del paclitaxel.
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.

Eliminación
En el rango de dosis clínica de 80 a 300 mg/m^2 (0,31 a 1,15 veces la dosis recomendada máxima aprobada). el aclaramiento total promedio de paclitaxel varía entre 13 y 30 l/h/m^2 y la vida media terminal promedio varía entre 13 y 27 horas.

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

Excreción
Tras una infusión de 30 minutos de dosis de 260 mg/m^2 de ABRAXANE, los valores medios de la recuperación urinaria acumulativa de la droga no metabolizada (4%) indicaron un extenso aclaramiento extrarrenal. Menos del 1% de la dosis total administrada se excretó en la orina como los metabolitos 6α-hidroxipaclitaxel y 3'-*p*-hidroxipaclitaxel. La excreción fecal fue de aproximadamente el 20% de la dosis total administrada.

Poblaciones específicas
No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de paclitaxel en ABRAXANE en base al peso corporal (40 a 143 kg), área de superficie corporal (1,3 a 2,4 m^2), sexo, raza (asiática comparada con blanca), edad (24 a 85 años), tipo de tumores sólidos, insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina 30 a <90 mL/min) e insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤1,5 x ULN y AST ≤10 x ULN).
Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a 3 x ULN y AST ≤10 x ULN,) o severa (bilirrubina total >3 a 5 x ULN) tuvieron una disminución de la tasa de eliminación máxima 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 ≤ULN y AST ≤ULN) *[ver Dosificación y administración (2.5) y Uso en poblaciones específicas (8.7)].*

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal severa o la enfermedad renal en etapa final (aclaramiento de creatinina <30 mL/min) sobre la farmacocinética de paclitaxel en ABRAXANE.

Estudios de Interacciones medicamentosas
Carboplatino: La administración de carboplatino inmediatamente después de finalizar la infusión de ABRAXANE en pacientes con NSCLC no causó cambios clínicamente importantes en la exposición a paclitaxel. El AUC_{inf} promedio observado de carboplatino libre fue aproximadamente un 23% mayor que el valor a alcanzar (6 min*mg/ml), pero su vida media promedio y el aclaramiento fueron consistentes con los reportados en ausencia de paclitaxel.

12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
12.1 Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad
No se ha estudiado el potencial carcinogénico de ABRAXANE.

Paclitaxel fue clastogénico *in vitro* (aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) e *in vivo* (prueba de micronúcleos en ratones). Paclitaxel no fue mutagénico en la prueba de Ames ni en el ensayo de mutación génica CHO/HGPRT.
La administración en ratas macho de paclitaxel formulado como partículas ligadas a albúmina de 42 mg/m^2 sobre una base semanal (aproximadamente el 16% de la exposición diaria máxima recomendada en seres humanos sobre la base de la superficie corporal) durante 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. Una dosis de 42 mg/m^2 redujo los pesos de los órganos reproductores masculinos, el rendimiento del apareamiento y la producción de esperma. Se observó atrofia/ degeneración testicular en estudios toxicológicos de dosis únicas en animales a los que se les administró paclitaxel formulado como partículas ligadas a albúmina con dosis inferiores a la dosis recomendada en seres humanos; las dosis fueron de 54 mg/m^2 en roedores y de 175 mg/m^2 en perros. Se observó una degeneración testicular similar en monos a los que se administró tres dosis semanales de 108 mg/m^2 de paclitaxel formulado como partículas ligadas a albúmina.
La administración de paclitaxel antes y durante el apareamiento provocó deterioro de la fertilidad en ratas machos y hembras.
Paclitaxel causó la reducción de la fertilidad y de los índices de reproducción, y aumentó la toxicidad embriofetal.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS
13.1 Cáncer de mama metastásico
Datos procedentes de 106 pacientes reclutados en dos ensayos clínicos abiertos, de rama única y de 460 pacientes enrolados en un estudio comparativo y aleatorizado avalan el uso de ABRAXANE en el cáncer de mama metastásico.

Estudios abiertos de rama única
En un estudio se administró una dosis de 175 mg/m^2 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^2 como infusión de 30 minutos en 63 pacientes con cáncer de mama metastásico. Los ciclos se administraron en intervalos de 3 semanas. Se observaron respuestas objetivas en ambos estudios.

Estudio comparativo y aleatorizado
Este ensayo multicéntrico se realizó en 460 pacientes con cáncer de mama metastásico. Las pacientes se aleatorizaron para recibir ABRAXANE a una dosis de 260 mg/m^2 administrada en infusión durante 30 minutos o una inyección de paclitaxel de 175 mg/m^2 administrada en infusión durante 3 horas. El 64% de los pacientes tenía una alteración del estado funcional (ECOG 1 o 2) al ingreso al estudio; 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 como tratamiento adyuvante, el 40 % como tratamiento de enfermedad metastásica y el 19 % como tratamiento adyuvante y metastásico. El 59 % recibió el medicamento de estudio como terapia en segunda línea o posterior. El 77 % de los pacientes había tenido exposición previa a las antraciclinas.
En este ensayo, los pacientes del grupo de tratamiento con ABRAXANE tuvieron una tasa de respuesta estadística y significativamente mayor de la lesión a tratar reconciliada (criterio de valoración primario del ensayo) del 21,5% (IC 95%: 16,2% al 26,7%) comparado con el 11,1% (IC 95%: 6,9% al 15,1%) para los pacientes del grupo de tratamiento con inyección de paclitaxel. Ver Tabla 11. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida general entre los dos grupos del estudio.

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

		ABRAXANE 260 mg/m^2	Inyección de paclitaxel de 175 mg/m^2
Tasa de respuesta de lesión a tratar reconciliada (objetivo primario)[a]			
Todos los pacientes randomizados	Tasa de respuesta [IC 95%]	50/233 (21,5%) [16,19% – 26,73%]	25/227 (11,1%) [6,94% – 15,09%]
	Valor de p[b]	0,003	
Pacientes que no respondieron a la quimioterapia combinada o recidivaron dentro de los 6 meses de la quimioterapia adyuvante[c]	Tasa de respuesta [IC 95%]	20/129 (15,5%) [9,26% – 21,75%]	12/143 (8,4%) [3,85% – 12,94%]

[a] La tasa de respuesta de la lesión reconciliada a tratar (TLRR) fue el objetivo específico definido del protocolo en forma prospectiva, sobre la base de una evaluación radiológica independiente de las respuestas del tumor reconciliadas con las respuestas del investigador (que también incluyeron información clínica) para los primeros 6 ciclos de terapia. La TLRR reconciliada fue inferior a las Tasas de Respuestas Informadas del investigador, que se basaron en todos los ciclos de terapia.
[b] Según la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por 1ª línea vs. terapia > 1ª línea.
[c] La terapia anterior incluyó una antraciclina, a menos que estuviese clínicamente contraindicada.

13.2 Cáncer de pulmón no microcítico
Se realizó un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado en 1052 pacientes sin tratamiento quimioterápico previo con cáncer de pulmón no microcítico en estadio IIIb/IV para comparar ABRAXANE combinado con carboplatino con la inyección de paclitaxel combinada con carboplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Se administró ABRAXANE como infusión intravenosa durante 30 minutos a una dosis de 100 mg/m^2 los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La inyección de paclitaxel se administró como infusión intravenosa durante 3 horas a una dosis de 200 mg/m^2 luego de la premedicación. En ambos grupos de tratamiento, carboplatino se administró a una dosis del AUC = 6 mg•min/ml por vía intravenosa en el Día 1 de cada ciclo de 21 días luego de finalizar la infusión de ABRAXANE/paclitaxel. El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de una toxicidad inaceptable. La principal medida de resultado de eficacia fue la tasa de respuesta total según lo determinado por un comité central de revisión independiente usando los lineamientos RECIST (Versión 1.0).
En la población con intención de tratar (todos aleatorizados), la mediana de edad fue de 60 años, el 75% eran hombres, el 81% eran de raza blanca, el 49% tenía un adenocarcinoma, el 43% tenía cáncer de pulmón epidermoide, el 76% tenía una escala ECOG PS 1 y el 73% fumaba o había fumado. Los pacientes recibieron un promedio de 6 ciclos de tratamiento en ambas grupos del estudio.
Los pacientes del grupo con ABRAXANE/carboplatino tuvieron una tasa de respuesta total estadística y significativamente mayor en comparación con los pacientes del grupo con inyección de paclitaxel/carboplatino [(33% versus 25%) ver Tabla 12]. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida total entre los dos grupos del estudio.

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

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

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

13.3 Adenocarcinoma de páncreas
Se realizó un estudio abierto, aleatorizado, multinacional y multicéntrico en 861 pacientes que comparó ABRAXANE más gemcitabina con una monoterapia de gemcitabina como tratamiento de primera línea del adenocarcinoma metastásico del páncreas. Los criterios clave de elegibilidad fueron el estado funcional de Karnofsky (KPS) ≥70, el nivel normal de bilirrubina, los niveles de transaminasas ≤2,5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o ≤5 veces el ULN para pacientes con metástasis hepática, sin quimioterapia citotóxica previa en el escenario adyuvante o para enfermedad metastásica, sin infección activa en curso que requiriera terapia sistémica y sin antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. Los pacientes con una rápida disminución del KPS (≥10%) o de la albúmina sérica (≥20%) durante el período de selección de 14 días previo a la aleatorización en el estudio no fueron elegibles.
En total se aleatorizaron 861 pacientes (1:1) en el grupo con ABRAXANE/gemcitabina (N=431) o en el grupo con gemcitabina (N=430).
La aleatorización se estratificó por región geográfica (Australia, Europa Occidental, Europa del Este o Norteamérica), KPS (70 a 80 versus 90 a 100) y la presencia de metástasis hepática (sí versus no). Los pacientes aleatorizados a ABRAXANE/gemcitabina recibieron ABRAXANE 125 mg/m^2 como infusión intravenosa durante 30-40 minutos seguido de gemcitabina 1.000 mg/m^2 como infusión intravenosa durante 30-40 minutos los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes aleatorizados a gemcitabina recibieron 1.000 mg/m^2 como infusión intravenosa durante 30-40 minutos semanalmente durante 7 semanas seguido de un período de descanso de 1 semana en el Ciclo 1 y luego 1.000 mg/m^2 los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo subsiguiente de 28 días. Los pacientes de ambos grupos recibieron tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable. La principal medida de los resultados de eficacia fue la sobrevida total (OS). Otras medidas de los resultados fueron la sobrevida libre de progresión (PFS) y la tasa de respuesta total (ORR), ambas evaluadas mediante una revisión radiológica ciega central independiente usando RECIST (versión 1.0).
En la población con intención de tratar (todos aleatorizados), la mediana de la edad fue de 63 años (rango de 27-88 años) con 42% ≥ 65 años de edad; 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 incluían un 46% de pacientes con 3 o más sitios metastásicos; 84% de los pacientes tenía metástasis hepática; y la ubicación de la lesión pancreática primaria fue la cabeza (43%), el cuerpo (31%) o la cola (25%) del páncreas.

En la Tabla 13 se muestran los resultados de sobrevida total, sobrevida sin progresión y tasa de respuesta total.

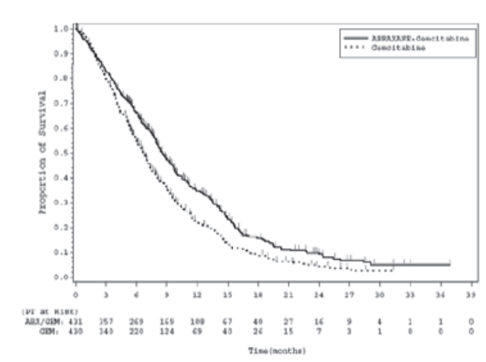
Tabla 13: Resultados de eficacia del ensayo aleatorizado en pacientes con Adenocarcinoma de páncreas (Población con ITT)

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

IC = intervalo de confianza, HR = cociente de riesgo de ABRAXANE más gemcitabina/ gemcitabina, ITT = población con intención de tratar.
[a] Modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.
[b] Prueba de log-rank estratificado por región geográfica (Norteamérica versus otros), puntaje de estado funcional de Karnofsky (70 a 80 versus 90 a 100) y presencia de metástasis hepática (sí versus no).
[c] Basado en una evaluación de revisión radiológica independiente.
[d] Prueba de Chi-cuadrado.

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

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



14 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
14.1 Presentación
Envase conteniendo 1 vial

14.2 Almacenamiento
Almacenar los viales monodosis a temperatura no más de 30ºC.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz intensa.

14.3 Manipulación y eliminación
Deben tenerse en cuenta los procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de drogas antineoplásicas. Se publicaron diversos lineamientos sobre este tema (*ver OSHA Hazardous Drugs[1])*. No existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en los lineamientos sean necesarios o apropiados.
ABRAXANE es un medicamento citotóxico. Seguir los procedimientos correspondientes de manipulación y descarte.
1. OSHA http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

15 INFORMACIÓN DE CONSULTA DEL PACIENTE
Recomendar a los pacientes que lean el rótulo para el paciente aprobado (Información para el paciente)

Mielosupresión severa
- Debe informarse a los pacientes sobre el riesgo de un bajo recuento de células sanguíneas e infecciones severas y potencialmente fatales e instruirlos para ponerse en contacto inmediatamente con su profesional sanitario en caso de fiebre o evidencia de infección. [ver Advertencias y precauciones (5.1), (5.3)].

Neuropatía severa
- Debe informarse a los pacientes que con frecuencia se produce neuropatía sensitiva con ABRAXANE y los pacientes deben informar a sus profesionales sanitarios sobre la aparición de adormecimiento, hormigueo, dolor o debilidad que involucre las extremidades [ver Advertencias y precauciones (5.2)].

Neumonitis
- Indicar a los pacientes que deben contactar inmediatamente a su profesional sanitario en caso de aparición súbita de tos seca persistente o dificultad para respirar *[ver Advertencias y precauciones (5.4)].*

Hipersensibilidad severa
- Indicar a los pacientes que deben contactar a su profesional sanitario en caso de observar signos de una reacción alérgica, que podría ser severa y a veces fatal *[ver Advertencias y precauciones (5.5)].*

Reacciones adversas habituales
- Explicar a los pacientes que con frecuencia se produce alopecia, fatiga/astenia y mialgia/artralgia con ABRAXANE.
- Debe indicarse a los pacientes que se pongan en contacto con sus profesionales sanitarios en caso de vómitos, diarrea o signos de deshidratación persistentes [ver Reacciones Adversas (6)].

Toxicidad embriofetal
- ABRAXANE inyectable puede causar daño fetal. Recomendar a las pacientes que eviten quedar embarazadas mientras reciben esta droga. Las mujeres con capacidad reproductiva deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con ABRAXANE y durante un mínimo de seis meses posteriores a la última dosis de ABRAXANE *[ver Advertencias y Precauciones (5.8) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3).*
- Recomendar a los pacientes varones con parejas femeninas con capacidad reproductiva que usen métodos de anticoncepción efectivos y eviten engendrar un hijo durante el tratamiento con ABRAXANE y durante un mínimo de tres meses posteriores a la última dosis de ABRAXANE *[ver Uso en poblaciones específicas (8.3).*

Lactancia
- Advertir a las pacientes que no deben amamantar mientras reciben ABRAXANE ni durante dos semanas posteriores a la última dosis de ABRAXANE [ver Uso en poblaciones específicas (8.2)]

Infertilidad
- Advetrtir a hombres y mujeres con capacidad reproductiva que ABRAXANE puede perjudicar la fertilidad *[ver Uso en poblaciones específicas (8.3)]*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, ACUDIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO. O COMUNICARSE CON C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLÍNICAS, TELEFONO : 1722

Acondicionado en Uruguay por: Adium Pharma S.A., Ruta 8 Km 17.500 Local 320, Zonamérica, Montevideo, Uruguay

Importa y representa: Adium Pharma S.A., Ruta 8 Km 17.500 Local 320, Zonamérica, Montevideo, Uruguay

Distribución exclusiva: Adium Uruguay S.A.

Fecha de última revisión de la referencia: Agosto 2020
Fecha de la última revisión local: Mayo 2023

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ABRAXANE®
NANOPARTICULAS DE PACLITAXEL
LIGADO A ALBÚMINA 100 mg
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE

VENTA BAJO RECETA PROFESIONAL

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

¿Qué es ABRAXANE?

ABRAXANE es un medicamento de venta bajo receta utilizado para el tratamiento de:

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

Se desconoce si ABRAXANE es seguro o efectivo en niños.

¿Quién no debe recibir ABRAXANE?
No reciba ABRAXANE si:
- tiene un recuento de glóbulos blancos inferior a 1.500 células/mm^3.
- ha tenido una reacción alérgica severa a ABRAXANE.

Antes de recibir ABRAXANE, informe a su médico sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted:
- tiene problemas hepáticos o renales.
- ya tuvo alguna reacción alérgica a un taxano.
- está embarazada o planea quedar embarazada. ABRAXANE puede dañar al feto.

Mujeres que pueden quedar embarazadas
- Su médico le efectuará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con ABRAXANE.
- No debe quedar embarazada durante el tratamiento ni durante un mínimo de seis meses posteriores a la última dosis de ABRAXANE.
- Debe usar un método de control de la natalidad (anticoncepción) efectivo durante el tratamiento y durante un mínimo de seis meses posteriores a la última dosis de ABRAXANE. Hable con su médico sobre los métodos de control de la natalidad que puede usar durante este período.

Varones con pareja sexual que puede quedar embarazada:
- ABRAXANE puede dañar al bebé en gestación de su pareja.
- No debe engendrar un hijo durante el tratamiento ni durante un mínimo de tres meses posteriores a la última dosis de ABRAXANE.
- Debe usar un método de control de la natalidad (anticoncepción) efectivo durante el tratamiento y durante un mínimo de tres meses posteriores a la última dosis de ABRAXANE.

- está amamantando o planea amamantar. No amamante durante el tratamiento ni durante dos semanas posteriores a la última dosis de ABRAXANE.

Informe a su médico todos los medicamentos que toma, incluso medicamentos con o sin receta, vitaminas y suplementos herbáceos.
Conozca todos los medicamentos que toma. Tenga una lista para mostrarle a su médico o farmacéutico cada vez que reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo recibiré ABRAXANE?
- Su médico le recetará ABRAXANE de acuerdo con la cantidad adecuada para usted.
- Si usted tuvo anteriormente una reacción alérgica a ABRAXANE, su médico puede darle cierta medicación que ayude a evitar reacciones alérgicas.
- ABRAXANE se le suministrará por infusión intravenosa (IV) en la vena.
- Su médico debe realizarle análisis de sangre regularmente durante el tratamiento con ABRAXANE.
- Su médico puede interrumpir o demorar su tratamiento o cambiar su dosis de ABRAXANE si usted experimenta ciertos efectos secundarios.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ABRAXANE?
ABRAXANE puede provocar efectos secundarios serios, incluso:
- **disminución severa del recuento de células sanguíneas.** ABRAXANE puede provocar una disminución severa de neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos que ayuda a combatir las infecciones y de las células sanguíneas llamadas plaquetas que ayudan a la coagulación. Su médico verificará el recuento de células sanguíneas durante el tratamiento con ABRAXANE.
- **problemas nerviosos severos (neuropatía).** Informe a su médico si siente adormecimiento, hormigueo, dolor o debilidad en las manos o en los pies.
- **infección severa (sepsis).** Si recibe ABRAXANE en combinación con gemcitabina, las infecciones pueden ser severas y conducir a la muerte. Informe a su médico de inmediato si presenta fiebre (temperatura mayor de 38 °C) o manifiesta signos de infección.
- **problemas pulmonares o respiratorios.** Si recibe ABRAXANE en combinación con gemcitabina, los problemas pulmonares o respiratorios pueden ser severos y causar la muerte. Informe a su médico de inmediato si presenta una aparición súbita de tos seca que no desaparece o dificultad para respirar.
- **reacciones alérgicas severas.** Las reacciones alérgicas severas constituyen emergencias médicas que pueden producirse en personas que reciben ABRAXANE y pueden causar la muerte. Es posible que se aumente su riesgo de tener una reacción alérgica a ABRAXANE si usted es alérgico a otros medicamentos taxanos. Su médico lo monitoreará para detectar reacciones alérgicas durante la infusión de ABRAXANE. Informe a su médico de inmediato si experimenta alguno de estos signos de reacción alérgica severa: dificultad para respirar, hinchazón repentina de la cara, los labios, la lengua, la garganta o dificultad al tragar, urticaria (pústulas), erupción cutánea o enrojecimiento en todo el cuerpo.

Los efectos secundarios más comunes de ABRAXANE en personas con cáncer de mama incluyen:
- pérdida de cabello
- adormecimiento, hormigueo, dolor o debilidad en las manos o en los pies
- cansancio
- cambios en los análisis de la función hepática
- náuseas
- diarrea
- infecciones
- disminución del recuento de glóbulos blancos
- latidos cardiacos anormales
- dolor articular y muscular
- bajo recuento de glóbulos rojos (anemia). Los glóbulos rojos llevan oxígeno a los tejidos del cuerpo. Informe a su médico si se siente débil, cansado o le cuesta respirar.

Los efectos secundarios más comunes de ABRAXANE en personas con cáncer de pulmón no microcítico incluyen:
- bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
- disminución del recuento de plaquetas
- adormecimiento, hormigueo, dolor o debilidad en las manos o en los pies
- cansancio
- disminución del recuento de glóbulos blancos
- pérdida del cabello
- náuseas

Los efectos secundarios más comunes de ABRAXANE en personas con cáncer pancreático incluyen:
- disminución del recuento de glóbulos blancos
- adormecimiento, hormigueo, dolor o debilidad en las manos o en los pies
- pérdida del cabello
- diarrea
- vómitos
- erupción
- cansancio
- náuseas
- hinchazón de las manos y los pies
- fiebre
- disminución del apetito
- signos de deshidratación que incluyan sed, boca seca, orina de color amarillo oscuro, disminución de la orina, dolor de cabeza o calambres musculares

Informe a su médico si tiene vómitos, diarrea o signos de deshidratación que no desaparezcan.
ABRAXANE puede causar problemas de fertilidad en varones y mujeres, que pueden afectar su capacidad de tener hijos. Informe a su médico si esto le preocupa.
Éstos no son todos los posibles efectos secundarios de ABRAXANE. Para mayor información, consulte a su médico. o farmacéutico.

Llame a su médico para que lo aconseje sobre los efectos secundarios.

Conservación:
Almacenar a temperatura no más de 30ºC. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz intensa.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de ABRAXANE.
A veces los medicamentos se recetan para fines que no son los indicados en el folleto de Información para el paciente.
Puede solicitar a su médico o farmacéutico información sobre ABRAXANE que es proporcionada a los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de ABRAXANE?
Componente activo: paclitaxel (unido a albúmina humana).
Otros componentes: albúmina humana.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, ACUDIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLÍNICAS, TELÉFONO: 1722

Presentación comercial: Envase conteniendo 1 vial.

Acondicionado en Uruguay por: Adium Pharma S.A., Ruta 8 Km 17.500 Local 320, Zonamérica, Montevideo, Uruguay

Importa y representa: Adium Pharma S.A., Ruta 8 Km 17.500 Local 320, Zonamérica, Montevideo, Uruguay

Distribución exclusiva: Adium Uruguay S.A.

Fecha de última revisión de la referencia: Agosto 2020
Fecha de la última revisión local: Mayo 2023

340920E