

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abraxane 5 mg/mL di polvere per dispersione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Ogni flaconcino contiene 250 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per dispersione per infusione.

La dispersione ricostituita presenta un pH di 6-7,5 e un valore di osmolalità di 300-360 mOsm/kg.

La polvere è di colore da bianco a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La monoterapia con Abraxane è indicata nel trattamento del tumore metastatico della mammella in pazienti adulti che hanno fallito il trattamento di prima linea per la malattia metastatica e per i quali la terapia standard, contenente antraciclina, non è indicata (vedere paragrafo 4.4).

Abraxane in associazione con gemcitabina è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico del pancreas.

Abraxane in associazione con carboplatino è indicato per il trattamento di prima linea del tumore del polmone non a piccole cellule, in pazienti adulti non candidati a chirurgia potenzialmente curativa e/o a radioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Abraxane deve essere somministrato esclusivamente sotto la supervisione di un oncologo qualificato in reparti specializzati nella somministrazione di agenti citotossici. Non deve essere usato in sostituzione di altre formulazioni di paclitaxel, né sostituito con esse.

Posologia

Tumore della mammella

La dose raccomandata di Abraxane è di 260 mg/m² da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane.

Aggiustamento della dose durante il trattamento del tumore della mammella

Nei pazienti che presentano neutropenia severa (conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³ per una settimana o più) o neuropatia sensitiva severa durante la terapia con Abraxane, la dose dovrà essere ridotta a 220 mg/m² nei cicli successivi. Nel caso si ripresentino neutropenia severa o neuropatia sensitiva severa, la dose dovrà essere ulteriormente ridotta a 180 mg/m². Abraxane non deve essere somministrato finché la conta dei neutrofili non ritorna a valori superiori a 1 500 cellule/mm³. Per la

neuropatia sensitiva di grado 3, sospendere il trattamento fino al ritorno al grado 1 o 2, e in seguito ridurre la dose per tutti i cicli successivi.

Adenocarcinoma pancreatico

La dose raccomandata di Abraxane in associazione con gemcitabina è di 125 mg/m², da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni. La dose raccomandata concomitante di gemcitabina è di 1 000 mg/m², da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti immediatamente dopo aver completato la somministrazione di Abraxane, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni.

Aggiustamento di dose durante il trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico

Tabella 1: Riduzioni dei livelli di dose per i pazienti con adenocarcinoma pancreatico

Livello di dose	Dose di Abraxane (mg/m ²)	Dose di gemcitabina (mg/m ²)
Dose completa	125	1 000
1 ^a riduzione del livello di dose	100	800
2 ^a riduzione del livello di dose	75	600
Se è necessaria un'ulteriore riduzione di dose	Interrompere il trattamento	Interrompere il trattamento

Tabella 2: Modifiche della dose per neutropenia e/o trombocitopenia all'inizio di un ciclo o durante un ciclo per i pazienti con adenocarcinoma pancreatico

durante un ciclo per i pazienti con adenocarcinoma pancreatico

Giorno del ciclo	Conta ANC (cellule/mm ³)		Conta piastrinica (cellule/mm ³)	Dose di Abraxane	Dose di gemcitabina
Giorno 1	< 1 500	OP-PURE	< 100 000	Ritardare la somministrazione fino al recupero	
Giorno 8	≥ 500 ma < 1 000	OP-PURE	≥ 50 000 ma < 75 000	Ridurre le dosi di 1 livello	
	< 500	OP-PURE	< 50 000	Sospendere la somministrazione	
Giorno 15: Se le dosi del giorno 8 sono state somministrate senza modifiche:					
Giorno 15	≥ 500 ma < 1 000	OP-PURE	≥ 50 000 ma < 75 000	Trattare con il livello di dose del giorno 8 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 1 livello rispetto alle dosi del giorno 8	
	< 500	OP-PURE	< 50 000	Sospendere la somministrazione	

Giorno del ciclo	Conta ANC (cellule/mm ³)		Conta piastrinica (cellule/mm ³)	Dose di Abraxane	Dose di gemcitabina
Giorno 15: Se le dosi del giorno 8 sono state ridotte:					
Giorno 15	≥ 1 000	E	≥ 75 000	Ritornare ai livelli di dose del giorno 1 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Trattare con le stesse dosi del giorno 8	
	≥ 500 ma < 1 000	OP-PURE	≥ 50 000 ma < 75 000	Trattare con il livello di dose del giorno 8 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 1 livello rispetto alle dosi del giorno 8	
	< 500	OP-PURE	< 50 000	Sospendere la somministrazione	
Giorno 15: Se le dosi del giorno 8 sono state sospese:					
Giorno 15	≥ 1 000	E	≥ 75 000	Ritornare ai livelli di dose del giorno 1 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 1 livello rispetto alle dosi del giorno 1	
	≥ 500 ma < 1 000	OP-PURE	≥ 50 000 ma < 75 000	Ridurre le dosi di 1 livello e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 2 livelli rispetto alle dosi del giorno 1	
	< 500	OP-PURE	< 50 000	Sospendere la somministrazione	

Sigle: ANC = conta assoluta dei neutrofili (ANC = *Absolute Neutrophil Count*); WBC = leucociti (WBC = *White Blood Cell*)

Tabella 3: Modifiche della dose per altre reazioni avverse al farmaco nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico

Reazione avversa al farmaco (ADR)	Dose di Abraxane	Dose di gemcitabina
Neutropenia febbrile: grado 3 o 4	Sospendere la somministrazione fino alla scomparsa della febbre e a ANC ≥ 1 500; riprendere al livello di dose successivo più basso ^a	
Neuropatia periferica: grado 3 o 4	Sospendere la somministrazione fino al miglioramento a un grado ≤ 1; riprendere al livello di dose successivo più basso ^a	Trattare con la stessa dose

Reazione avversa al farmaco (ADR)	Dose di Abraxane	Dose di gemcitabina
Tossicità cutanea: grado 2 o 3	Ridurre al livello di dose successivo più basso ^a ; interrompere il trattamento se l'ADR persiste	
Tossicità gastrointestinale: mucosite o diarrea di grado 3	Sospendere la somministrazione fino al miglioramento a un grado ≤ 1 ; riprendere al livello di dose successivo più basso ^a	

^a Vedere la Tabella 1 per le riduzioni dei livelli di dose

Tumore del polmone non a piccole cellule:

La dose raccomandata di Abraxane è di 100 mg/m², da somministrare mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 21 giorni. La dose raccomandata di carboplatino è AUC = 6 mg•min/mL, da somministrare solo il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni, iniziando non appena terminata la somministrazione di Abraxane.

Aggiustamento della dose durante il trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule:

Abraxane non deve essere somministrato il giorno 1 del ciclo finché la conta assoluta dei neutrofili (ANC) non sia $\geq 1\,500$ cellule/mm³ e la conta piastrinica non sia $\geq 100\,000$ cellule/mm³. Per ogni dose settimanale successiva di Abraxane, i pazienti devono avere una ANC ≥ 500 cellule/mm³ e una conta piastrinica $> 50\,000$ cellule/mm³; in caso contrario la dose deve essere sospesa fino al recupero di tali valori. Quando i valori tornano a tali livelli, riprendere la somministrazione la settimana successiva secondo i criteri indicati nella Tabella 4. Ridurre la dose successiva solo se i criteri della Tabella 4 vengono soddisfatti.

Tabella 4: Riduzioni della dose per tossicità ematologiche nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule

Tossicità ematologica	Insorgenza	Dose di Abraxane (mg/m ²) ¹	Dose di carboplatino (AUC mg•min/mL) ¹
ANC al nadir $< 500/\text{mm}^3$ con febbre neutropenica $> 38^\circ\text{C}$ OPPURE Rinvio del ciclo successivo a causa di neutropenia persistente ² (ANC al nadir $< 1\,500/\text{mm}^3$) OPPURE ANC al nadir $< 500/\text{mm}^3$ per > 1 settimana	Prima	75	4,5
	Seconda	50	3,0
	Terza	Interrompere il trattamento	
Piastrine al nadir $< 50\,000/\text{mm}^3$	Prima	75	4,5
	Seconda	Interrompere il trattamento	

¹ Il giorno 1 del ciclo di 21 giorni ridurre la dose di Abraxane e carboplatino contemporaneamente. Nei giorni 8 o 15 del ciclo di 21 giorni ridurre la dose di Abraxane; ridurre la dose di carboplatino al ciclo successivo.

² Per un massimo di 7 giorni dopo la dose programmata del giorno 1 del ciclo successivo.

Per tossicità cutanea di grado 2 o 3, diarrea di grado 3 o mucosite di grado 3, interrompere il trattamento fino al miglioramento della tossicità a un grado ≤ 1 , poi riprendere il trattamento secondo le linee guida riportate nella Tabella 5. Per neuropatia periferica di grado ≥ 3 , sospendere il trattamento fino al ritorno della condizione a un grado ≤ 1 . Il trattamento può essere ripreso al livello di dose successivo più basso nei cicli seguenti, secondo le linee guida riportate nella Tabella 5. Per qualsiasi altra tossicità non ematologica di grado 3 o 4, interrompere il trattamento fino al miglioramento della tossicità a un grado ≤ 2 , poi riprendere il trattamento secondo le linee guida riportate nella Tabella 5.

Tabella 5: Riduzioni della dose per tossicità non ematologiche nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule

Tossicità non ematologica	Insorgenza	Dose di Abraxane (mg/m ²) ¹	Dose di carboplatino (AUC mg•min/mL) ¹
Tossicità cutanea di grado 2 o 3 Diarrea di grado 3 Mucosite di grado 3 Neuropatia periferica di grado ≥ 3 Qualsiasi altra tossicità non ematologica di grado 3 o 4	Prima	75	4,5
	Seconda	50	3,0
	Terza	Interrompere il trattamento	
Tossicità cutanea, diarrea o mucosite di grado 4	Prima	Interrompere il trattamento	

¹ Il giorno 1 del ciclo di 21 giorni ridurre la dose di Abraxane e carboplatino contemporaneamente. Nei giorni 8 o 15 del ciclo di 21 giorni ridurre la dose di Abraxane; ridurre la dose di carboplatino al ciclo successivo.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da > 1 a $\leq 1,5$ x ULN e aspartato aminotransferasi [AST] ≤ 10 x ULN) non è richiesto un aggiustamento della dose, indipendentemente dall'indicazione. Le dosi sono le stesse previste per i pazienti con funzione epatica normale.

Per i pazienti affetti da tumore metastatico della mammella e per i pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule con compromissione epatica da moderata a severa (bilirubina totale da $> 1,5$ a ≤ 5 x ULN e AST ≤ 10 x ULN), si raccomanda una riduzione della dose del 20%. La dose ridotta può essere aumentata fino alla dose prevista per i pazienti con funzione epatica normale se il paziente tollera il trattamento per almeno due cicli (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Per i pazienti affetti da adenocarcinoma metastatico del pancreas con compromissione epatica da moderata a severa, non esistono dati sufficienti per consentire raccomandazioni posologiche (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Per i pazienti con bilirubina totale > 5 x ULN o AST > 10 x ULN, non esistono dati sufficienti per consentire raccomandazioni posologiche, indipendentemente dall'indicazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina stimata da ≥ 30 a < 90 mL/min) non è necessario un aggiustamento della dose iniziale di Abraxane. Non sono disponibili dati sufficienti per raccomandare modifiche della dose di Abraxane in pazienti affetti da compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (clearance della creatinina stimata < 30 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni non sono raccomandate ulteriori riduzioni della dose, oltre a quelle previste per tutti i pazienti.

Dei 229 pazienti trattati con Abraxane in monoterapia per il tumore della mammella nello studio randomizzato, il 13% aveva almeno 65 anni di età e $< 2\%$ aveva un'età uguale o superiore a 75 anni. Non sono emerse tossicità notevolmente più frequenti nei pazienti di almeno 65 anni di età trattati con Abraxane. Tuttavia, una successiva analisi condotta in 981 pazienti trattati con Abraxane in monoterapia per tumore metastatico della mammella, il 15% dei quali aveva un'età ≥ 65 anni e il 2% un'età ≥ 75 anni, ha evidenziato un'incidenza più elevata di epistassi, diarrea, disidratazione, spossatezza ed edema periferico nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Dei 421 pazienti con adenocarcinoma pancreatico trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina nello studio randomizzato, il 41% aveva un'età uguale o superiore a 65 anni e il 10% aveva un'età uguale o superiore a 75 anni. Nei pazienti di età uguale o superiore a 75 anni trattati con

Abraxane e gemcitabina, si è registrata una maggiore incidenza di reazioni avverse gravi e di reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). I pazienti con adenocarcinoma pancreatico di età uguale o superiore a 75 anni devono essere valutati attentamente prima di prendere in considerazione il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Dei 514 pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule trattati con Abraxane in associazione con carboplatino nello studio randomizzato, il 31% aveva un'età uguale o superiore a 65 anni e il 3,5% aveva un'età uguale o superiore a 75 anni. Eventi di mielosoppressione, neuropatia periferica e artralgia sono stati più frequenti nei pazienti di età uguale o superiore a 65 anni, rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni. L'esperienza in relazione all'uso di Abraxane/carboplatino in pazienti di età uguale o superiore a 75 anni è limitata.

I modelli di farmacocinetica/farmacodinamica, con l'utilizzo di dati derivati da 125 pazienti con tumori solidi in stadio avanzato, indicano che i pazienti di età ≥ 65 anni possono essere più soggetti allo sviluppo di neutropenia nel corso del primo ciclo di trattamento.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Abraxane nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e meno di 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Non sussiste un uso rilevante di Abraxane nella popolazione pediatrica per l'indicazione del tumore metastatico della mammella, dell'adenocarcinoma pancreatico o del tumore del polmone non a piccole cellule.

Modo di somministrazione

Somministrare la dispersione ricostituita di Abraxane per via endovenosa utilizzando un set per infusione dotato di un filtro da 15 micron. Dopo la somministrazione, si raccomanda di lavare la linea di infusione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per assicurare la somministrazione della dose completa.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti con un valore iniziale di conta dei neutrofili $< 1\,500$ cellule/mm³.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Abraxane è una formulazione di paclitaxel legato all'albumina in nanoparticelle, la quale può avere proprietà farmacologiche sostanzialmente diverse da quelle di altre formulazioni di paclitaxel (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Non deve essere usato in sostituzione di altre formulazioni di paclitaxel, né sostituito con esse.

Ipersensibilità

Sono stati riportati rari casi di severe reazioni di ipersensibilità, compresi eventi molto rari di reazioni anafilattiche ad esito fatale. Se si verifica una reazione di ipersensibilità, il medicinale deve essere immediatamente interrotto, si deve iniziare una terapia sintomatica e il paziente non deve più essere sottoposto a trattamento con paclitaxel.

Ematologia

La soppressione del midollo osseo (principalmente neutropenia) è frequente in seguito a terapia con Abraxane. La neutropenia è dose-dipendente e costituisce una tossicità limitante la dose. Durante la terapia con Abraxane si dovranno eseguire frequenti controlli della conta emocromocitometrica. Il paziente non deve essere nuovamente sottoposto a cicli successivi di Abraxane fino a quando i neutrofili non tornano a livelli $> 1\,500$ cellule/mm³ e le piastrine a livelli $> 100\,000$ cellule/mm³ (vedere paragrafo 4.2).

Neuropatia

La neuropatia sensitiva è frequente in seguito a terapia con Abraxane, anche se lo sviluppo di sintomi severi è meno comune. Una neuropatia sensitiva di grado 1 o 2 non richiede in generale alcuna riduzione della dose. Quando Abraxane è utilizzato in monoterapia, qualora si sviluppi una neuropatia sensitiva di grado 3, la terapia dovrà essere sospesa finché la condizione ritorna al grado 1 o 2, e in seguito si raccomanda di ridurre la dose per tutti i cicli successivi di Abraxane (vedere paragrafo 4.2). Per l'uso combinato di Abraxane e gemcitabina, se si sviluppa neuropatia periferica di grado 3 o superiore, sospendere Abraxane; continuare il trattamento con gemcitabina alla stessa dose. Riprendere Abraxane a una dose ridotta quando la neuropatia periferica scende al grado 0 o 1 (vedere paragrafo 4.2). Per l'uso combinato di Abraxane e carboplatino, in presenza di neuropatia periferica di grado 3 o superiore, il trattamento deve essere sospeso fino al miglioramento al grado 0 o 1, e in seguito la dose di Abraxane e carboplatino deve essere ridotta per tutti i cicli successivi (vedere paragrafo 4.2).

Sepsi

La sepsi è stata osservata con un tasso del 5% nei pazienti con o senza neutropenia trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina. Le complicanze dovute al preesistente tumore del pancreas, in particolare ostruzione biliare o presenza di stent biliare, sono state identificate come importanti fattori concorrenti. Se un paziente ha la febbre (indipendentemente dalla conta dei neutrofili), iniziare il trattamento con antibiotici ad ampio spettro. In caso di neutropenia febbrile, sospendere Abraxane e gemcitabina fino alla scomparsa della febbre e a un ANC $\geq 1\,500$ cellule/mm³, poi riprendere il trattamento a livelli della dose ridotti (vedere paragrafo 4.2).

Polmonite

La polmonite si è verificata nell'1% dei pazienti quando Abraxane è stato utilizzato in monoterapia e nel 4% dei pazienti quando Abraxane è stato utilizzato in associazione con gemcitabina. Monitorare attentamente tutti i pazienti per rilevare segni e sintomi di polmonite. Una volta esclusa un'eziologia infettiva e accertata la diagnosi di polmonite, interrompere definitivamente il trattamento con Abraxane e gemcitabina e iniziare immediatamente un'idonea terapia e misure di supporto (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Poiché la tossicità del paclitaxel può essere aumentata in caso di compromissione epatica, la somministrazione di Abraxane in pazienti con compromissione epatica richiede cautela. I pazienti con compromissione epatica possono presentare un maggiore rischio di tossicità, soprattutto in seguito a mielosoppressione; tali pazienti vanno tenuti sotto attento controllo, in quanto possono sviluppare forme di mielosoppressione profonda.

Abraxane non è raccomandato nei pazienti con bilirubina totale $> 5 \times \text{ULN}$ o AST $> 10 \times \text{ULN}$. Inoltre, Abraxane non è raccomandato nei pazienti affetti da adenocarcinoma metastatico del pancreas con compromissione epatica da moderata a severa (bilirubina totale $> 1,5 \times \text{ULN}$ e AST $\leq 10 \times \text{ULN}$) (vedere paragrafo 5.2).

Cardiotossicità

Rare segnalazioni di insufficienza cardiaca congestizia e disfunzione ventricolare sinistra sono state osservate tra i soggetti trattati con Abraxane. La maggior parte dei soggetti era stata esposta in precedenza a medicinali cardiotossici, come antracicline, o aveva cardiopatie pregresse. Pertanto i pazienti trattati con Abraxane dovranno essere sottoposti ad attento monitoraggio al fine di rilevare l'insorgenza di eventi cardiaci.

Metastasi del SNC

L'efficacia e la sicurezza di Abraxane nei pazienti con metastasi a livello del sistema nervoso centrale (SNC) non sono state accertate. Le metastasi del SNC non sono generalmente ben controllate dalla chemioterapia sistemica.

Sintomi gastrointestinali

In caso di nausea, vomito e diarrea dopo la somministrazione di Abraxane, i pazienti possono essere sottoposti a terapia con antiemetici e agenti costipanti di uso comune.

Patologie dell'occhio

In pazienti trattati con Abraxane sono stati riportati casi di edema maculare cistoide (EMC). I pazienti con problemi di vista devono essere sottoposti ad un tempestivo e completo esame oftalmologico. Nel caso in cui venga diagnosticato un EMC, occorre interrompere il trattamento con Abraxane e iniziare un appropriato trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti di età uguale o superiore a 75 anni

Per i pazienti di età uguale o superiore a 75 anni, non è stato dimostrato un beneficio del trattamento con Abraxane in associazione a gemcitabina, rispetto a gemcitabina in monoterapia. Nei pazienti molto anziani (≥ 75 anni) trattati con Abraxane e gemcitabina, si è registrata una maggiore incidenza di reazioni avverse gravi e di reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione del trattamento, tra cui tossicità ematologiche, neuropatia periferica, diminuzione dell'appetito e disidratazione. Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico di età uguale o superiore a 75 anni, valutare attentamente la capacità di tollerare Abraxane in associazione con gemcitabina, tenendo conto in particolare del performance status, delle co-morbilità e del maggiore rischio di infezioni (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Altro

Sebbene i dati disponibili siano limitati, non è stato dimostrato un chiaro beneficio in termini di sopravvivenza globale prolungata nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico che presentano livelli normali di CA 19-9 prima dell'inizio del trattamento con Abraxane e gemcitabina (vedere paragrafo 5.1).

Erlotinib non deve essere somministrato in combinazione con Abraxane più gemcitabina (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 100 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il metabolismo di paclitaxel è catalizzato in parte dagli isoenzimi CYP2C8 e CYP3A4 del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, in assenza di uno studio di farmacocinetica d'interazione farmaco-farmaco, occorre esercitare cautela nel somministrare paclitaxel in concomitanza con

medicinali di cui sono note le proprietà di inibizione dell'isoenzima CYP2C8 o CYP3A4 (ad es. ketoconazolo e altri antifungini derivati di imidazolo, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir) poiché la tossicità di paclitaxel può aumentare a causa della maggiore esposizione a paclitaxel. Somministrare paclitaxel in concomitanza con medicinali di cui sono note le proprietà di induzione dell'isoenzima CYP2C8 o CYP3A4 (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, efavirenz, nevirapina) non è raccomandato perché l'efficacia può essere compromessa a causa delle minori esposizioni a paclitaxel.

Paclitaxel e gemcitabina non hanno una via metabolica comune. La clearance di paclitaxel è determinata principalmente dal metabolismo mediato dal CYP2C8 e dal CYP3A4, seguito dall'escrezione biliare, mentre gemcitabina è inattivata dalla citidina deaminasi, seguita dall'escrezione urinaria. Le interazioni farmacocinetiche tra Abraxane e gemcitabina non sono state valutate nell'uomo.

Uno studio di farmacocinetica è stato condotto con Abraxane e carboplatino in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule. Non vi sono state interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti fra Abraxane e carboplatino.

Abraxane è indicato come monoterapia per il tumore della mammella, in associazione con gemcitabina per l'adenocarcinoma pancreatico o in associazione con carboplatino per il tumore del polmone non a piccole cellule (vedere paragrafo 4.1). Abraxane non deve essere utilizzato in concomitanza con altri agenti antitumorali.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno sei mesi dopo l'ultima dose di Abraxane. Per i pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile si consiglia di usare misure contraccettive efficaci e di evitare il concepimento di figli durante il trattamento con Abraxane e per almeno tre mesi dopo l'ultima dose di Abraxane.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di paclitaxel in donne in gravidanza sono in numero molto limitato. Si sospetta che paclitaxel possa causare anomalie congenite gravi quando somministrato durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Abraxane. Abraxane non deve essere utilizzato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, a meno che le condizioni cliniche della madre rendano necessario il trattamento con paclitaxel.

Allattamento

Paclitaxel e/o i suoi metaboliti sono risultati escreti nel latte di ratti femmine in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se paclitaxel sia escreto nel latte materno. Data la possibilità di reazioni avverse gravi nei lattanti alimentati con latte materno, Abraxane è controindicato durante l'allattamento. La nutrizione con latte materno dovrà quindi essere sospesa per tutta la durata della terapia.

Fertilità

Abraxane è risultato essere causa di infertilità nei ratti maschi (vedere paragrafo 5.3). In base a quanto osservato negli animali, la fertilità maschile e femminile può essere compromessa. Si consiglia ai pazienti di sesso maschile di informarsi sulla conservazione del seme prima del trattamento, in quanto la terapia con Abraxane può causare infertilità permanente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Abraxane altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Abraxane può causare reazioni avverse quali stanchezza (molto comune) e capogiro (comune) che possono incidere sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. I pazienti vanno informati del fatto che, in caso di stanchezza o capogiro, devono astenersi dal guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse clinicamente significative associate all'uso di Abraxane sono state neutropenia, neuropatia periferica, artralgia/mialgia e patologie gastrointestinali.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 6 sono elencate le reazioni avverse associate ad Abraxane in monoterapia per ogni dosaggio e per ogni indicazione durante gli studi clinici (N = 789), Abraxane in associazione con gemcitabina per adenocarcinoma pancreatico nello studio clinico di fase III (N = 421), Abraxane in associazione con carboplatino per tumore del polmone non a piccole cellule nello studio clinico di fase III (N = 514) e durante l'uso post-commercializzazione.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6: Reazioni avverse segnalate con Abraxane

	Monoterapia (N = 789)	Terapia di associazione con gemcitabina (N = 421)	Terapia di associazione con carboplatino (N = 514)
Infezioni ed infestazioni			
<i>Comune:</i>	Infezione, infezione delle vie urinarie, follicolite, infezione delle vie respiratorie superiori, candidiasi, sinusite	Sepsi, polmonite, candidiasi orale	Polmonite, bronchite, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie
<i>Non comune:</i>	Sepsi ¹ , sepsi neutropenica ¹ , polmonite, candidiasi orale, nasofaringite, cellulite, herpes simplex, infezione virale, herpes zoster, infezione micotica, infezione correlata a catetere, infezione in sede di iniezione		Sepsi, candidiasi orale
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			
<i>Non comune:</i>	Necrosi di tumore, dolore metastatico		

	Monoterapia (N = 789)	Terapia di associazione con gemcitabina (N = 421)	Terapia di associazione con carboplatino (N = 514)
Patologie del sistema emolinfopoietico			
<i>Molto comune:</i>	Mielosoppressione, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia	Neutropenia, trombocitopenia, anemia	Neutropenia ³ , trombocitopenia ³ , anemia ³ , leucopenia ³
<i>Comune:</i>	Neutropenia febbrile	Pancitopenia	Neutropenia febbrile, linfopenia
<i>Non comune:</i>		Porpora trombotica trombocitopenica	Pancitopenia
<i>Raro:</i>	Pancitopenia		
Disturbi del sistema immunitario			
<i>Non comune:</i>	Ipersensibilità		Ipersensibilità a farmaci, ipersensibilità
<i>Raro:</i>	Ipersensibilità severa ¹		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
<i>Molto comune:</i>	Anoressia	Disidratazione, appetito ridotto, ipokaliemia	Appetito ridotto
<i>Comune:</i>	Disidratazione, appetito ridotto, ipokaliemia		Disidratazione
<i>Non comune:</i>	Ipofosfatemia, ritenzione di liquidi, ipoalbuminemia, polidipsia, iperglicemia, ipocalcemia, ipoglicemia, iponatremia		
<i>Non nota:</i>	Sindrome da lisi tumorale ¹		
Disturbi psichiatrici			
<i>Molto comune:</i>		Depressione, insonnia	
<i>Comune:</i>	Depressione, insonnia, ansia	Ansia	Insonnia
<i>Non comune:</i>	Irrequietezza		
Patologie del sistema nervoso			
<i>Molto comune:</i>	Neuropatia periferica, neuropatia, ipoestesia, parestesia	Neuropatia periferica, capogiro, cefalea, disgeusia	Neuropatia periferica
<i>Comune:</i>	Neuropatia sensitiva periferica, capogiro, neuropatia motoria periferica, atassia, cefalea, disturbo sensitivo, sonnolenza, disgeusia		Capogiro, cefalea, disgeusia
<i>Non comune:</i>	Polineuropatia, areflessia, sincope, capogiro posturale, discinesia, iporeflessia, nevralgia, dolore neuropatico, tremore, perdita di sensibilità	Paralisi del VII nervo cranico	
<i>Non nota:</i>	Paralisi di nervi cranici multipli ¹		
Patologie dell'occhio			
<i>Comune:</i>	Visione offuscata, lacrimazione aumentata, occhio secco, cheratocongiuntivite secca, madarosi	Lacrimazione aumentata	Visione offuscata
<i>Non comune:</i>	Acuità visiva ridotta, visione alterata, irritazione oculare, dolore oculare, congiuntivite, disturbo visivo, prurito oculare, cheratite	Edema maculare cistoide	
<i>Raro:</i>	Edema maculare cistoide ¹		

	Monoterapia (N = 789)	Terapia di associazione con gemcitabina (N = 421)	Terapia di associazione con carboplatino (N = 514)
Patologie dell'orecchio e del labirinto			
<i>Comune:</i>	Vertigine		
<i>Non comune:</i>	Tinnito, dolore all'orecchio		
Patologie cardiache			
<i>Comune:</i>	Aritmia, tachicardia, tachicardia sopraventricolare	Insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia	
<i>Raro:</i>	Arresto cardiaco, insufficienza cardiaca congestizia, disfunzione del ventricolo sinistro, blocco atrioventricolare ¹ , bradicardia		
Patologie vascolari			
<i>Comune:</i>	Ipertensione, linfoedema, rossore, vampate di calore	Ipotensione, ipertensione	Ipotensione, ipertensione
<i>Non comune:</i>	Ipotensione, ipotensione ortostatica, sensazione di freddo alle estremità	Rossore	Rossore
<i>Raro:</i>	Trombosi		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
<i>Molto comune:</i>		Dispnea, epistassi, tosse	Dispnea
<i>Comune:</i>	Polmonite interstiziale ² , dispnea, epistassi, dolore faringolaringeo, tosse, rinite, rinorrea	Polmonite, congestione nasale	Emottisi, epistassi, tosse
<i>Non comune:</i>	Embolia polmonare, tromboembolia del polmone, versamento della pleura, dispnea da esercizio fisico, congestione sinusale, rumori respiratori diminuiti, tosse produttiva, rinite allergica, raucedine, congestione nasale, secchezza nasale, respiro sibilante	Gola secca, secchezza nasale	Polmonite
<i>Non nota:</i>	Paresi delle corde vocali ¹		
Patologie gastrointestinali			
<i>Molto comune:</i>	Diarrea, vomito, nausea, stipsi, stomatite	Diarrea, vomito, nausea, stipsi, dolore addominale, dolore addominale alto	Diarrea, vomito, nausea, stipsi
<i>Comune:</i>	Malattia da reflusso gastroesofageo, dispepsia, dolore addominale, distensione dell'addome, dolore addominale alto, ipoestesia orale	Ostruzione intestinale, colite, stomatite, bocca secca	Stomatite, dispepsia, disfagia, dolore addominale
<i>Non comune:</i>	Emorragia rettale, disfagia, flatulenza, glossodinia, bocca secca, dolore gengivale, feci liquide, esofagite, dolore addominale basso, ulcerazione della bocca, dolore orale		
Patologie epatobiliari			
<i>Comune:</i>		Colangite	Iperbilirubinemia
<i>Non comune:</i>	Epatomegalia		

	Monoterapia (N = 789)	Terapia di associazione con gemcitabina (N = 421)	Terapia di associazione con carboplatino (N = 514)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
<i>Molto comune:</i>	Alopecia, eruzione cutanea	Alopecia, eruzione cutanea	Alopecia, eruzione cutanea
<i>Comune:</i>	Prurito, cute secca, patologia delle unghie, eritema, pigmentazione/alterazione del colore delle unghie, iperpigmentazione cutanea, onicolisi, alterazioni ungueali	Prurito, cute secca, patologia delle unghie	Prurito, patologia delle unghie
<i>Non comune:</i>	Reazione di fotosensibilità, orticaria, dolore cutaneo, prurito generalizzato, esantema pruriginoso, malattia della pelle, disturbo della pigmentazione, iperidrosi, onicomadesi, eruzione eritematosa, eruzione cutanea generalizzata, dermatite, sudorazioni notturne, eruzione maculo-papulare, vitiligine, ipotricosi, dolorabilità del letto ungueale, fastidio ungueale, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea papulare, lesione cutanea, gonfiore facciale		Esfoliazione cutanea, dermatite allergica, orticaria
<i>Molto raro:</i>	Sindrome di Stevens-Johnson ¹ , necrolisi epidermica tossica ¹		
<i>Non nota:</i>	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare ^{1, 4} , scleroderma ¹		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
<i>Molto comune:</i>	Artralgia, mialgia	Artralgia, mialgia, dolore a un arto	Artralgia, mialgia
<i>Comune:</i>	Dolore dorsale, dolore a un arto, dolore osseo, crampi muscolari, dolori agli arti	Debolezza muscolare, dolore osseo	Dolore dosale, dolore a un arto, dolore muscoloscheletrico
<i>Non comune:</i>	Dolore della parete toracica, debolezza muscolare, dolore al collo, dolore inguinale, spasmi muscolari, dolore muscoloscheletrico, dolore al fianco, fastidio agli arti, debolezza muscolare		
Patologie renali e urinarie			
<i>Comune:</i>		Insufficienza renale acuta	
<i>Non comune:</i>	Ematuria, disuria, pollachiuria, nicturia, poliuria, incontinenza urinaria	Sindrome uremica emolitica	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			
<i>Non comune:</i>	Dolore mammario		

	Monoterapia (N = 789)	Terapia di associazione con gemcitabina (N = 421)	Terapia di associazione con carboplatino (N = 514)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
<i>Molto comune:</i>	Stanchezza, astenia, piressia	Stanchezza, astenia, piressia, edema periferico, brividi	Stanchezza, astenia, edema periferico
<i>Comune:</i>	Malessere, letargia, debolezza, edema periferico, infiammazione della mucosa, dolore, brividi febbrili, edema, performance status diminuito, dolore toracico, malattia simil-influenzale, iperpiressia	Reazione in sede di infusione	Piressia, dolore toracico
<i>Non comune:</i>	Fastidio al torace, andatura anormale, gonfiore, reazione in sede di iniezione		Infiammazione della mucosa, stravasamento in sede di infusione, infiammazione in sede di infusione, eruzione cutanea in sede di infusione
<i>Raro:</i>	Stravasamento		
Esami diagnostici			
<i>Molto comune:</i>		Peso diminuito, alanina aminotransferasi aumentata	
<i>Comune:</i>	Peso diminuito, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, ematocrito diminuito, conta eritrocitaria diminuita, temperatura corporea aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata	Aspartato aminotransferasi aumentata, bilirubina ematica aumentata, creatinina ematica aumentata	Peso diminuito, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata
<i>Non comune:</i>	Pressione arteriosa aumentata, peso aumentato, latticodeidrogenasi ematica aumentata, creatinina ematica aumentata, glucosio ematico aumentato, fosforo ematico aumentato, potassio ematico diminuito, bilirubina aumentata		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			
<i>Non comune:</i>	Contusione		
<i>Raro:</i>	Fenomeno di richiamo da radiazioni, polmonite da radiazioni		

¹ Come segnalato nel monitoraggio post commercializzazione di Abraxane.

² La frequenza della polmonite è calcolata combinando i dati su 1.310 pazienti in studi clinici, trattati con Abraxane in monoterapia per tumore della mammella e per altre indicazioni.

³ Sulla base di valutazioni di laboratorio: massimo grado di mielosoppressione (popolazione trattata).

⁴ In alcuni pazienti precedentemente esposti a capecitabina.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Questo paragrafo riporta le reazioni avverse più comuni e clinicamente rilevanti relative a Abraxane.

Le reazioni avverse sono state valutate in 229 pazienti con tumore metastatico della mammella trattati con 260 mg/m² di Abraxane una volta ogni tre settimane nello studio clinico pivotal di fase III (Abraxane in monoterapia).

Le reazioni avverse sono state valutate in 421 pazienti con tumore metastatico del pancreas trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina (125 mg/m² di Abraxane in associazione con gemcitabina, a una dose di 1 000 mg/m² somministrata nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni) e in 402 pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia, sottoposti a trattamento sistemico di prima linea per adenocarcinoma metastatico del pancreas (Abraxane/gemcitabina).

Le reazioni avverse sono state valutate in 514 pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule trattati con Abraxane in associazione con carboplatino (100 mg/m² di Abraxane somministrato nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 21 giorni in associazione con carboplatino somministrato il giorno 1 di ogni ciclo) nello studio clinico di fase III randomizzato, controllato (Abraxane/carboplatino). La tossicità associata a taxani riferita dal paziente è stata valutata mediante i 4 sottogruppi del questionario Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Taxane. Utilizzando l'analisi di misure ripetute, 3 dei 4 sottogruppi (neuropatia periferica, dolore alle mani/piedi e udito) risultavano a favore di Abraxane e carboplatino ($p \leq 0,002$). Per l'altro sottogruppo (edema), non vi sono state differenze fra i bracci di trattamento.

Infezioni ed infestazioni

Abraxane/gemcitabina

La sepsi è stata osservata con un tasso del 5% nei pazienti con o senza neutropenia trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina durante la conduzione di uno studio clinico sull'adenocarcinoma pancreatico. Dei 22 casi di sepsi riportati nei pazienti trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina, 5 hanno avuto esito fatale. Le complicanze dovute al preesistente tumore del pancreas, in particolare ostruzione biliare o presenza di stent biliare, sono state identificate come importanti fattori concorrenti. Se un paziente presenta febbre (indipendentemente dalla conta dei neutrofili), iniziare il trattamento con antibiotici ad ampio spettro. In caso di neutropenia febbrile, sospendere Abraxane e gemcitabina fino alla scomparsa della febbre e a ANC $\geq 1\,500$ cellule/mm³, poi riprendere il trattamento a livelli della dose ridotti (vedere paragrafo 4.2).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Abraxane in monoterapia-tumore metastatico della mammella

In pazienti con tumore metastatico della mammella, la tossicità ematologica importante più rilevante è risultata essere la neutropenia (riportata nel 79% dei pazienti), dimostratasi rapidamente reversibile e correlata al dosaggio; la leucopenia è stata riscontrata nel 71% dei pazienti. Una neutropenia di grado 4 (< 500 cellule/mm³) si è verificata nel 9% dei pazienti trattati con Abraxane. In quattro pazienti trattati con Abraxane si è manifestata neutropenia febbrile. Forme di anemia (Hb < 10 g/dL) sono state osservate nel 46% dei pazienti trattati con Abraxane, severe (Hb < 8 g/dL) in tre casi. Nel 45% dei pazienti si è verificata linfopenia.

Abraxane/gemcitabina

La Tabella 7 riporta la frequenza e la gravità delle anomalie ematologiche rilevate in laboratorio per i pazienti trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina o con gemcitabina da sola.

Tabella 7: Anomalie ematologiche rilevate in laboratorio nello studio sull'adenocarcinoma pancreatico

	Abraxane (125 mg/m ²)/ gemcitabina		Gemcitabina	
	Gradi 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)	Gradi 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Anemia ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenia ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocitopenia ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 pazienti valutati nel gruppo trattato con Abraxane/gemcitabina

^b 388 pazienti valutati nel gruppo trattato con gemcitabina

^c 404 pazienti valutati nel gruppo trattato con Abraxane/gemcitabina

Abraxane/carboplatino

Anemia e trombocitopenia sono state riportate più comunemente nel braccio Abraxane e carboplatino rispetto al braccio Taxol e carboplatino (rispettivamente, 54% vs 28% e 45% vs 27%).

Patologie del sistema nervoso

Abraxane in monoterapia-tumore metastatico della mammella

In generale, la frequenza e la severità della neurotossicità nei pazienti trattati con Abraxane è risultata correlata al dosaggio. Casi di neuropatia periferica (principalmente neuropatia sensitiva di grado 1 o 2) sono stati riscontrati nel 68% dei pazienti trattati con Abraxane, di cui il 10% di grado 3, senza casi di grado 4.

Abraxane/gemcitabina

Per i pazienti trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina, il tempo mediano alla prima comparsa di neuropatia periferica di grado 3 è stato di 140 giorni. Il tempo mediano al miglioramento di almeno 1 grado è stato di 21 giorni, e il tempo mediano al miglioramento della neuropatia periferica da grado 3 a grado 0 o 1 è stato di 29 giorni. Dei pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa della neuropatia periferica, il 44% (31/70 pazienti) è stato in grado di riprendere Abraxane a una dose ridotta. Nessuno dei pazienti trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina ha avuto neuropatia periferica di grado 4.

Abraxane/carboplatino

Per i pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule trattati con Abraxane e carboplatino, il tempo mediano alla prima comparsa di neuropatia periferica di grado 3 correlata al trattamento è stato di 121 giorni, mentre il tempo mediano al miglioramento della neuropatia periferica correlata al trattamento da grado 3 a grado 1 è stato di 38 giorni. Nessuno dei pazienti trattati con Abraxane e carboplatino ha manifestato neuropatia periferica di grado 4.

Patologie dell'occhio

Durante il trattamento con Abraxane, nel monitoraggio post-commercializzazione vi sono state rare segnalazioni di riduzione dell'acuità visiva dovuta a edema maculare cistoide (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Abraxane/gemcitabina

La polmonite è stata osservata con un'incidenza del 4% con l'uso di Abraxane in associazione con gemcitabina. Dei 17 casi di polmonite segnalati nei pazienti trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina, 2 hanno avuto esito fatale. Monitorare attentamente i pazienti per rilevare segni e sintomi di polmonite. Una volta esclusa un'eziologia infettiva e accertata la diagnosi di polmonite, interrompere definitivamente il trattamento con Abraxane e gemcitabina e iniziare immediatamente un'idonea terapia e misure di supporto (vedere paragrafo 4.2).

Patologie gastrointestinali

Abraxane in monoterapia-tumore metastatico della mammella

Il 29% dei pazienti ha riferito nausea e il 25% diarrea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Abraxane in monoterapia-tumore metastatico della mammella

È stata osservata alopecia in > 80% dei pazienti trattati con Abraxane. La maggior parte dei casi di alopecia si è verificata a meno di un mese dall'inizio del trattamento con Abraxane. Una perdita di capelli pronunciata $\geq 50\%$ è attesa nella maggior parte dei pazienti che presentano alopecia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Abraxane in monoterapia-tumore metastatico della mammella

Nel 32% dei pazienti trattati con Abraxane si sono manifestate forme di artralgia, severa nel 6% dei casi. Il 24% dei pazienti trattati con Abraxane è stato affetto da mialgia, severa nel 7% dei casi. I sintomi, generalmente transitori, sono comparsi tipicamente tre giorni dopo la somministrazione di Abraxane e si sono risolti entro una settimana.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Abraxane in monoterapia-tumore metastatico della mammella

Astenia/stanchezza sono state riportate nel 40% dei pazienti.

Popolazione pediatrica

Lo studio ha riguardato 106 pazienti, 104 dei quali erano pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni (vedere paragrafo 5.1). Ogni paziente ha manifestato almeno 1 reazione avversa. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state neutropenia, anemia, leucopenia e piressia. Reazioni avverse gravi riportate in più di 2 pazienti sono state piressia, dolore dorsale, edema periferico e vomito. Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza nel numero limitato di pazienti pediatrici trattato con Abraxane e il profilo di sicurezza è risultato simile a quello dalla popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto noto per il sovradosaggio di paclitaxel. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente sorvegliato. La terapia deve essere mirata alle principali tossicità previste, che sono: soppressione del midollo osseo, mucosite e neuropatia periferica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antineoplastici, alcaloidi da piante ed altri prodotti naturali, taxani, codice ATC: L01CD01

Meccanismo d'azione

Il paclitaxel è un agente antimicrotubulare che favorisce l'aggregazione dei microtubuli dai dimeri della tubulina, e li stabilizza impedendone la depolimerizzazione. Tale stabilizzazione inibisce la normale riorganizzazione dinamica della struttura del microtubulo, essenziale per l'interfase vitale e per le funzioni mitotiche cellulari. Inoltre, il paclitaxel induce la formazione di anormali aggregazioni o "fasci" di microtubuli durante il ciclo della cellula e di astrosfere multiple di microtubuli durante la mitosi.

Abraxane contiene nanoparticelle di paclitaxel legate all'albumina del siero umano delle dimensioni di circa 130 nm, in cui il paclitaxel è presente in stato amorfo, non cristallino. Con la somministrazione endovenosa, le nanoparticelle si dissociano rapidamente in complessi di paclitaxel legato all'albumina, solubili, delle dimensioni di circa 10 nm. È nota la proprietà dell'albumina di mediare la transitosi

endoteliale caveolare dei costituenti del plasma, e gli studi *in vitro* hanno dimostrato che la presenza di albumina in Abraxane favorisce il trasporto di paclitaxel attraverso le cellule endoteliali. Si ipotizza che il potenziato trasporto transendoteliale caveolare sia mediato dal recettore dell'albumina gp-60, e che si verifichi un maggiore accumulo di paclitaxel nella zona del tumore a causa della proteina secreta ricca di cisteina (SPARC, *Secreted protein acidic rich in cysteine*), una proteina legante l'albumina.

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma della mammella

A supporto dell'uso di Abraxane per il tumore metastatico della mammella sono disponibili i dati acquisiti dai 106 pazienti di due studi a braccio singolo in aperto e dai 454 pazienti trattati in uno studio comparativo randomizzato di fase III. Tali dati sono presentati di seguito.

Studi a braccio singolo in aperto

In uno studio, Abraxane è stato somministrato in infusione di 30 minuti alla dose di 175 mg/m² a 43 pazienti con tumore metastatico della mammella. Nell'altro la dose utilizzata era di 300 mg/m² per infusione di 30 minuti in 63 pazienti con tumore metastatico della mammella. Il medicinale è stato somministrato senza pretrattamento con steroidi o supporto programmato con G-CSF. I cicli sono stati somministrati a intervalli di 3 settimane. I tassi di risposta per il totale dei pazienti sono stati rispettivamente del 39,5% (CI 95%: 24,9% - 54,2%) e del 47,6% (CI 95%: 35,3% - 60,0%). Il tempo medio alla progressione della malattia è stato di 5,3 mesi (175 mg/m²; CI 95%: 4,6 - 6,2 mesi) e di 6,1 mesi (300 mg/m²; CI 95%: 4,2 - 9,8 mesi).

Studio comparativo randomizzato

Questo studio multicentrico è stato eseguito in pazienti con tumore metastatico della mammella, trattati ogni 3 settimane con paclitaxel come agente unico, o in forma di paclitaxel formulato con solvente alla dose di 175 mg/m², per infusione della durata di 3 ore con pretrattamento per prevenire ipersensibilità (N = 225), oppure in forma di Abraxane alla dose di 260 mg/m² per infusione della durata di 30 minuti senza pretrattamento (N = 229).

Il 64% dei pazienti presentava un performance status deteriorato (ECOG 1 o 2) al momento dell'ammissione nello studio; il 79% aveva metastasi viscerali e il 76% aveva metastasi in più di 3 siti. Il 14% dei pazienti non era stato sottoposto a precedenti chemioterapie; il 27% era stato sottoposto a sola chemioterapia adiuvante, il 40% a sola chemioterapia per malattia metastatica, e il 19% a chemioterapia sia nel setting adiuvante sia nel setting metastatico. Il 59% era stato trattato con il medicinale sperimentale come terapia di seconda linea o più avanzata. Il 77% dei pazienti era stato precedentemente esposto ad antracicline.

I risultati relativi al tasso di risposta complessivo, al tempo alla progressione della malattia, alla sopravvivenza libera da malattia e alla sopravvivenza globale per i pazienti trattati con una linea di terapia oltre la 1^a sono mostrati di seguito.

Tabella 8: Risultati relativi al tasso complessivo di risposta, al tempo mediano alla progressione della malattia e alla sopravvivenza libera da progressione secondo le valutazioni dello sperimentatore

Variabile di efficacia	Abraxane (260 mg/m ²)	Paclitaxel formulato con solvente (175 mg/m ²)	Valore-p
<i>Tasso di risposta [CI 95%] (%)</i>			
Terapia oltre la 1 ^a linea	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Tempo mediano alla progressione della malattia [CI 95%] (settimane)</i>			
Terapia oltre la 1 ^a linea	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Sopravvivenza mediana libera da progressione [CI 95%] (settimane)</i>			

Variabile di efficacia	Abraxane (260 mg/m ²)	Paclitaxel formulato con solvente (175 mg/m ²)	Valore-p
Terapia oltre la 1 ^a linea	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Sopravvivenza [CI 95%] (settimane)</i>			
Terapia oltre la 1 ^a linea	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Dati basati sulla Relazione dello studio clinico: CA012-0 Appendice finale del 23 marzo 2005

^a Test del chi quadro

^b Test log-rank

Nello studio clinico controllato, randomizzato, 229 pazienti trattati con Abraxane sono stati valutati per la sicurezza. La neurotossicità del paclitaxel è stata valutata attraverso il miglioramento di un grado per i pazienti che hanno manifestato una neuropatia periferica di grado 3 in qualsiasi momento durante il corso della terapia. Il corso naturale della neuropatia periferica fino alla risoluzione al basale dovuta a tossicità cumulativa di Abraxane dopo > 6 cicli di trattamento non è stato valutato e rimane sconosciuto.

Adenocarcinoma pancreatico

È stato condotto uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, in aperto, in 861 pazienti per confrontare Abraxane/gemcitabina con gemcitabina in monoterapia come trattamento di prima linea nei pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas. Abraxane è stato somministrato ai pazienti (N = 431) come infusione endovenosa nell'arco di 30-40 minuti, a una dose di 125 mg/m², seguito da gemcitabina come infusione endovenosa nell'arco di 30-40 minuti, a una dose di 1.000 mg/m², somministrate i giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni. Nel braccio di trattamento di confronto, gemcitabina in monoterapia è stata somministrata ai pazienti (N = 430) secondo la dose e il regime raccomandati. Il trattamento è stato somministrato fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di una tossicità inaccettabile. Dei 431 pazienti con adenocarcinoma pancreatico randomizzati al trattamento con Abraxane in associazione con gemcitabina, la maggior parte (93%) era bianca, il 4% era nera e il 2% era asiatica. Il 16% aveva un performance status Karnofsky (KPS) di 100; il 42% aveva un KPS di 90; il 35% aveva un KPS di 80; il 7% aveva un KPS di 70 e < 1% dei pazienti aveva un KPS inferiore a 70. I pazienti con rischio cardiovascolare elevato, anamnesi positiva per arteriopatia periferica e/o patologie del tessuto connettivo e/o malattia polmonare interstiziale sono stati esclusi dallo studio.

I pazienti sono stati sottoposti a trattamento per una durata mediana di 3,9 mesi nel braccio Abraxane/gemcitabina e di 2,8 mesi nel braccio gemcitabina. Il 32% dei pazienti nel braccio Abraxane/gemcitabina è stato trattato per 6 mesi o più rispetto al 15% dei pazienti nel braccio gemcitabina. Per la popolazione trattata, l'intensità di dose relativa mediana per la gemcitabina è stata del 75% nel braccio Abraxane/gemcitabina e dell'85% nel braccio gemcitabina. L'intensità di dose relativa mediana di Abraxane è stata dell'81%. Nel braccio Abraxane/gemcitabina è stata somministrata una dose cumulativa mediana di gemcitabina più elevata (11 400 mg/m²) rispetto al braccio gemcitabina (9 000 mg/m²).

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS). Gli endpoint secondari chiave erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tasso complessivo di risposta (ORR), entrambi valutati mediante revisione radiologica indipendente, centrale, condotta in cieco, utilizzando le linee guida RECIST (versione 1.0).

Tabella 9: Risultati di efficacia dello studio randomizzato in pazienti con adenocarcinoma pancreatico (popolazione intent-to-treat)

	Abraxane (125 mg/m ²)/gemcitabina (N = 431)	Gemcitabina (N = 430)
Sopravvivenza globale		
Numero di decessi (%)	333 (77)	359 (83)
Sopravvivenza globale mediana, mesi (IC al 95%)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (IC al 95%) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-value ^b	< 0,0001	
Tasso di sopravvivenza % (IC al 95%) a		
1 anno	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 anni	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
Sopravvivenza globale nel 75° percentile (mesi)	14,8	11,4
Sopravvivenza libera da progressione		
Decesso o progressione, n (%)	277 (64)	265 (62)
Sopravvivenza mediana libera da progressione, mesi (IC al 95%)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (IC al 95%) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P-value ^b	< 0,0001	
Tasso complessivo di risposta		
Risposta globale completa o parziale confermata, n (%)	99 (23)	31 (7)
IC al 95%	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G} /p _G (IC al 95%)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-value (test del chi quadro)	< 0,0001	

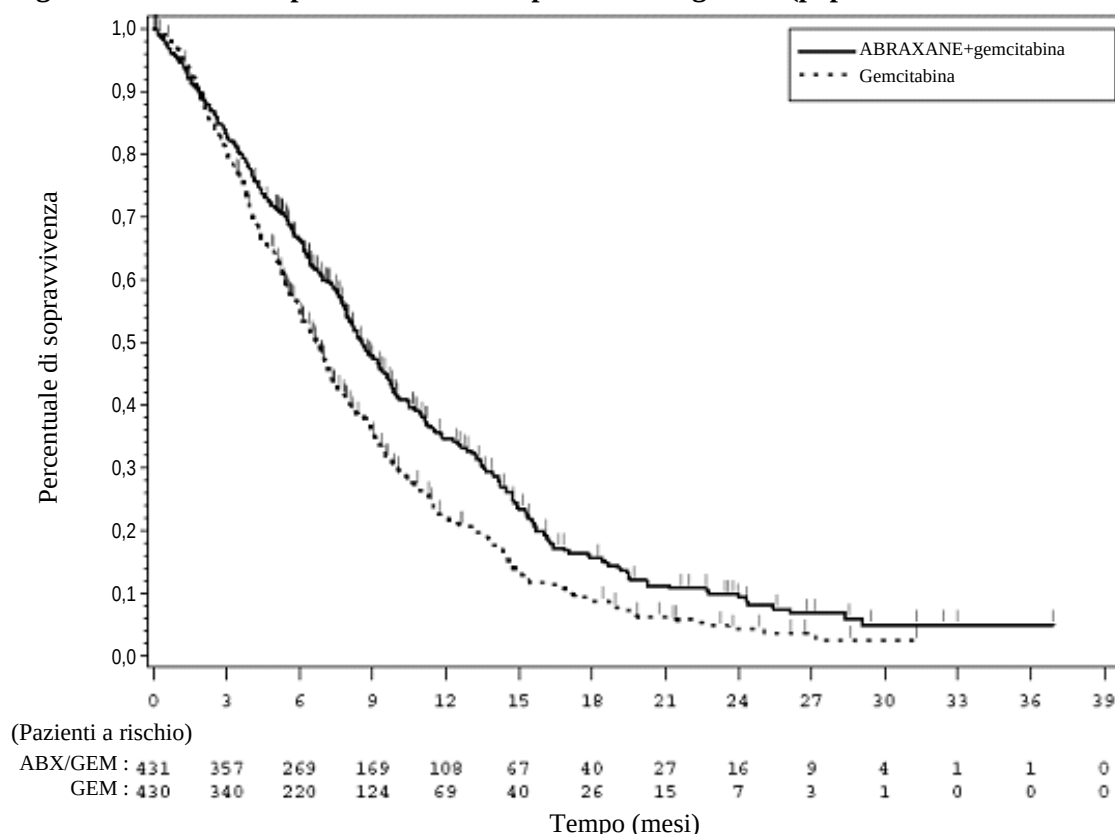
IC = intervallo di confidenza, HR_{A+G/G} = hazard ratio di Abraxane+gemcitabina/gemcitabina, p_{A+G}/p_G = rapporto fra i tassi di risposta di Abraxane+gemcitabina/gemcitabina

^a modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

^b test log rank stratificato, stratificato per regione geografica (Nord America vs. altri), KPS (70-80 vs. 90-100) e presenza di metastasi epatiche (sì vs. no).

Vi è stato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS per i pazienti trattati con Abraxane/gemcitabina rispetto a gemcitabina da sola, con un aumento di 1,8 mesi dell'OS mediana, una riduzione complessiva del 28% del rischio di morte, un miglioramento del 59% della sopravvivenza a 1 anno e un miglioramento del 125% dei tassi di sopravvivenza a 2 anni.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (popolazione intent-to-treat)



Gli effetti del trattamento sull'OS sono risultati a favore del braccio Abraxane/gemcitabina nella maggior parte dei sottogruppi pre-specificati (comprendenti sesso, KPS, regione geografica, sede primaria del tumore del pancreas, stadio alla diagnosi, presenza di metastasi epatiche, presenza di carcinomatosi peritoneale, precedente procedura di Whipple, presenza di stent biliare al basale, presenza di metastasi polmonari e numero di siti metastatici). Per i pazienti di età ≥ 75 anni, nei bracci Abraxane/gemcitabina e gemcitabina l'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza è stato pari a 1,08 (IC al 95% 0,653; 1,797). Per i pazienti con livelli di CA 19-9 nella norma al basale, l'HR per la sopravvivenza è stato pari a 1,07 (IC al 95% 0,692; 1,661).

Vi è stato un miglioramento statisticamente significativo della PFS per i pazienti trattati con Abraxane/gemcitabina rispetto a gemcitabina da sola, con un aumento di 1,8 mesi della PFS mediana.

Tumore del polmone non a piccole cellule

Uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto è stato condotto in 1 052 pazienti naive alla chemioterapia con tumore del polmone non a piccole cellule in stadio IIb/IV. Lo studio ha confrontato Abraxane in associazione con carboplatino verso paclitaxel formulato con solvente in associazione con carboplatino, come trattamento di prima linea in pazienti con tumore del polmone avanzato non a piccole cellule. Oltre il 99% dei pazienti aveva un performance status secondo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) di 0 o 1. I pazienti con neuropatia preesistente di grado ≥ 2 o con fattori di rischio gravi a carico di uno qualsiasi dei maggiori sistemi d'organo sono stati esclusi. Abraxane è stato somministrato ai pazienti (N = 521) mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti, a una dose di 100 mg/m^2 , nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 21 giorni senza pretrattamento con steroidi e senza profilassi con fattore stimolante le colonie di granulociti. Subito dopo la fine della somministrazione di Abraxane, è stato somministrato carboplatino per via endovenosa a una dose di $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/mL}$ solo il giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni. Paclitaxel formulato con solvente è stato somministrato ai pazienti (N = 531) a una dose di 200 mg/m^2 mediante infusione endovenosa nell'arco di 3 ore con pretrattamento standard, immediatamente seguito da carboplatino, somministrato per via endovenosa a una dose di $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/mL}$. Ciascun farmaco è stato somministrato il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni. In entrambi i bracci, il trattamento è stato somministrato fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di una tossicità

inaccettabile. I pazienti hanno ricevuto una mediana di 6 cicli di trattamento in entrambi i bracci dello studio.

L'endpoint primario di efficacia era il tasso complessivo di risposta, definito come la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta completa o una risposta parziale obiettiva confermata, sulla base di una revisione radiologica indipendente, centrale, condotta in cieco, secondo i criteri RECIST (versione 1.0). I pazienti nel braccio Abraxane/carboplatino hanno riportato un tasso complessivo di risposta significativamente più elevato rispetto ai pazienti nel braccio di controllo: 33% vs 25%, $p = 0,005$ (Tabella 10). Vi è stata una differenza significativa nel tasso complessivo di risposta tra il braccio Abraxane/carboplatino e il braccio di controllo, nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule ad istologia squamosa ($N = 450$, 41% vs 24%, $p < 0,001$); tuttavia, questa differenza non si è tradotta in una differenza in termini di PFS o OS. Non vi è stata differenza in termini di ORR fra i bracci di trattamento nei pazienti con istologia non squamosa ($N = 602$, 26% vs 25%, $p = 0,808$).

Tabella 10: Tasso complessivo di risposta nello studio randomizzato in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (popolazione intent-to-treat)

Parametro di efficacia	Abraxane (100 mg/m ² /settimana) + carboplatino (N = 521)	Paclitaxel formulato con solvente (200 mg/m ² ogni 3 settimane) + carboplatino (N = 531)
Tasso complessivo di risposta (revisione indipendente)		
Risposta globale completa o parziale confermata, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
IC al 95% (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p_A/p_T (IC al 95,1%)	1,313 (1,082; 1,593)	
P-value ^a	0,005	

IC = intervallo di confidenza; $HR_{A/T}$ = hazard ratio Abraxane+carboplatino/paclitaxel formulato con solvente+carboplatino; p_A/p_T = rapporto fra i tassi di risposta Abraxane+carboplatino/paclitaxel formulato con solvente+carboplatino.

^a Il P-value si basa sul test del chi quadro.

Non vi sono state differenze statisticamente significative nella sopravvivenza libera da progressione (ad una valutazione radiologica in cieco) e nella sopravvivenza globale fra i due bracci di trattamento. E' stata condotta una analisi di non-inferiorità per PFS e OS, con un margine di non-inferiorità prespecificato del 15%. Il criterio di non-inferiorità è stato soddisfatto sia per la PFS sia per l'OS, con il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per gli hazard ratio associati inferiore a 1,176 (Tabella 11).

Tabella 11: Analisi di non-inferiorità della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale nello studio randomizzato in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (popolazione intent-to-treat)

piccole cellule (popolazione intent-to-treat)		
	Abraxane (100 mg/m ² /settimana) + carboplatino (N = 521)	Paclitaxel formulato con solvente (200 mg/m ² ogni 3 settimane) + carboplatino (N = 531)
Parametro di efficacia		
Sopravvivenza libera da progressione ^a (revisione indipendente)		
Decesso o progressione, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
PFS mediana (IC al 95%) (mesi)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{A/T} (IC al 95%)	0,949 (0,830; 1,086)	
Sopravvivenza globale		
Numero di decessi, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
OS mediana (IC al 95%) (mesi)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{A/T} (IC al 95,1%)	0,922 (0,797; 1,066)	

IC = intervallo di confidenza; HR_{A/T} = hazard ratio Abraxane+carboplatino/paclitaxel formulato con solvente+carboplatino; p_{A/PT} = rapporto fra i tassi di risposta Abraxane+carboplatino/paclitaxel formulato con solvente +carboplatino.

^a Secondo le considerazioni metodologiche di EMA relative all'endpoint PFS, le osservazioni mancanti o l'inizio di una nuova terapia successiva non sono state utilizzate per il censoring.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

Lo studio ABI-007-PST-001, uno studio di fase 1/2, multicentrico, in aperto, volto a definire il dosaggio e valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia preliminare di Abraxane settimanale in pazienti pediatrici con tumori solidi ricorrenti o refrattari, ha incluso un totale di 106 pazienti di età compresa tra ≥ 6 mesi e ≤ 24 anni.

La parte di fase 1 dello studio ha incluso un totale di 64 pazienti di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni e ha definito una dose massima tollerata (MTD) di 240 mg/m², somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni.

La parte di fase 2 dello studio ha arruolato un totale di 42 pazienti utilizzando il disegno minimax di Simon a due stadi, di età compresa tra 6 mesi e 24 anni con sarcoma di Ewing, neuroblastoma o rhabdomyosarcoma ricorrenti o refrattari per la valutazione dell'attività antitumorale valutata mediante il tasso complessivo di risposta (ORR). Dei 42 pazienti, 1 paziente aveva < 2 anni, 27 pazienti avevano da ≥ 2 a < 12 anni, 12 pazienti avevano da ≥ 12 a < 18 anni e 2 pazienti adulti avevano da ≥ 18 a 24 anni.

I pazienti sono stati trattati per una mediana di 2 cicli alla MTD. Tra i 41 pazienti idonei per la valutazione dell'efficacia in stadio 1, 1 paziente nel gruppo con rhabdomyosarcoma (N = 14) ha presentato una risposta parziale (RP) confermata che ha comportato un ORR del 7,1% (IC al 95%: 0,2; 33,9). Non è stata osservata alcuna risposta completa (RC) o risposta parziale (RP) confermata nel gruppo con sarcoma di Ewing (N = 13) o in quello con neuroblastoma (N = 14). Nessuno dei bracci dello studio ha proseguito nello stadio 2 perché il requisito definito nel protocollo di avere un numero di pazienti ≥ 2 che abbiano una risposta confermata non è stato soddisfatto.

I risultati di sopravvivenza mediana globale, incluso il periodo di follow-up di 1 anno, sono stati di 32,1 settimane (IC al 95%: 21,4; 72,9), 32,0 settimane (IC al 95%: 12; non stabilito) e 19,6 settimane (IC al 95%: 4; 25,7) rispettivamente per i gruppi con sarcoma di Ewing, neuroblastoma e rhabdomyosarcoma.

Il profilo di sicurezza complessivo di Abraxane nei pazienti pediatrici si è dimostrato coerente con quello noto nei pazienti adulti trattati con Abraxane (vedere paragrafo 4.8). Sulla base di questi

risultati, si è concluso che Abraxane in monoterapia non mostra un'attività clinicamente significativa o un vantaggio in termini di sopravvivenza tali da giustificare un ulteriore sviluppo nella popolazione pediatrica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi clinici hanno permesso di stabilire la farmacocinetica del paclitaxel totale in seguito a infusioni di Abraxane della durata di 30 e 180 minuti a livelli di dose da 80 a 375 mg/m². L'esposizione al paclitaxel (AUC) aumenta in modo lineare da 2 653 a 16 736 ng•h/mL con dosaggi da 80 a 300 mg/m².

In uno studio su pazienti con tumori solidi in stadio avanzato, le caratteristiche farmacocinetiche di paclitaxel dopo la somministrazione per via endovenosa di 260 mg/m² di Abraxane per 30 minuti sono state comparate a quelle rilevate dopo la somministrazione per iniezione di 175 mg/m² di paclitaxel in solvente per 3 ore. Sulla base dell'analisi di farmacocinetica non compartimentale, la clearance plasmatica di paclitaxel con Abraxane è risultata maggiore (43%) rispetto a quella ottenuta con iniezione di paclitaxel formulato con solvente, e anche il volume di distribuzione è risultato superiore (53%). Non sono emerse differenze nell'emivita terminale.

In uno studio con somministrazioni ripetute, eseguito su 12 pazienti trattati con Abraxane somministrato per via endovenosa alla dose di 260 mg/m², la variabilità intraindividuale nell'AUC è stata del 19% (intervallo = 3,21%-37,70%). Non vi è stata evidenza di accumulo del paclitaxel con più cicli di trattamento.

Distribuzione

In seguito alla somministrazione di Abraxane a pazienti con tumori solidi, paclitaxel si distribuisce uniformemente nelle cellule ematiche e nel plasma, con un elevato legame alle proteine plasmatiche (94%).

Il legame proteico di paclitaxel, dopo somministrazione di Abraxane, è stato valutato in uno studio di confronto intrapaziente mediante ultrafiltrazione. La frazione di paclitaxel libero è risultata significativamente più elevata con Abraxane (6,2%) rispetto al paclitaxel formulato con solvente (2,3%). Ciò ha comportato un'esposizione significativamente più elevata al paclitaxel non legato con Abraxane, rispetto a paclitaxel formulato con solvente, sebbene l'esposizione totale sia paragonabile. Ciò può essere dovuto al fatto che paclitaxel non viene intrappolato nelle micelle di Cremophor EL, come avviene con paclitaxel formulato con solvente. In base ai dati pubblicati, i risultati di studi *in vitro* sul legame con le proteine del siero umano, (con uso di paclitaxel a concentrazioni comprese tra 0,1 e 50 µg/mL), indicano che la presenza di cimetidina, ranitidina, desametasone o difenidramina non incide sul legame proteico di paclitaxel.

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione totale è pari a circa 1 741 L; l'elevato volume di distribuzione indica che paclitaxel ha un'estesa distribuzione extravascolare e/o un ampio legame tissutale.

Biotrasformazione ed eliminazione

In base ai dati pubblicati, i risultati di studi *in vitro* su microsomi e sezioni di tessuto prelevati da fegato umano indicano che paclitaxel è metabolizzato principalmente in 6 α -idrossipaclitaxel più due metaboliti minori, 3'-*p*-idrossipaclitaxel e 6 α -3'-*p*-diidrossipaclitaxel. La formazione di questi metaboliti idrossilati è catalizzata rispettivamente da CYP2C8, CYP3A4, e da entrambi gli isoenzimi CYP2C8 e CYP3A4.

Nei pazienti con tumore metastatico della mammella, in seguito a infusione di 260 mg/m² di Abraxane per una durata di 30 minuti, il valore medio relativo all'escrezione urinaria cumulativa di sostanza attiva non modificata rappresentava il 4% della dose totale somministrata, e meno dell'1% era costituito dai metaboliti 6 α -idrossipaclitaxel e 3'-*p*-idrossipaclitaxel, indicando un'ingente percentuale

di eliminazione non renale. Paclitaxel è eliminato principalmente mediante il metabolismo epatico e l'escrezione biliare.

Nell'intervallo di dose clinica tra 80 e 300 mg/m², la clearance plasmatica media di paclitaxel varia da 13 a 30 L/h/m², mentre l'emivita terminale media è compresa tra 13 e 27 ore.

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di popolazione di Abraxane è stato studiato in pazienti con tumori solidi in stadio avanzato. L'analisi ha incluso pazienti con funzione epatica normale (n = 130) e compromissione epatica preesistente lieve (n = 8), moderata (n = 7) o severa (n = 5) (secondo i criteri dell'*Organ Dysfunction Working Group* dell'NCI). I risultati dimostrano che una compromissione epatica lieve (bilirubina totale da > 1 a ≤ 1,5 x ULN) non ha effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di paclitaxel. I pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale da > 1,5 a ≤ 3 x ULN) o severa (bilirubina totale da > 3 a ≤ 5 x ULN) presentano una riduzione del 22%-26% della velocità di eliminazione massima di paclitaxel e un aumento di circa il 20% dell'AUC media di paclitaxel, rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. La compromissione epatica non ha alcun effetto sulla C_{max} media di paclitaxel. Inoltre, l'eliminazione di paclitaxel evidenzia una correlazione inversa con la bilirubina totale e una correlazione diretta con l'albumina sierica.

I modelli di farmacocinetica/farmacodinamica indicano un'assenza di correlazione tra la funzionalità epatica (indicata dal livello di albumina o bilirubina totale al basale) e la neutropenia, a seguito di un aggiustamento per l'esposizione ad Abraxane.

Non sono disponibili dati di farmacocinetica per pazienti con bilirubina totale > 5 x ULN o per i pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

L'analisi di farmacocinetica di popolazione ha incluso pazienti con funzione renale normale (n = 65) e compromissione renale preesistente lieve (n = 61), moderata (n = 23) o severa (n = 1) (secondo la bozza dei criteri orientativi dell'FDA del 2010). La compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da ≥ 30 a < 90 mL/min) non ha effetti d'importanza clinica sulla velocità di eliminazione massima e sull'esposizione sistemica (AUC e C_{max}) di paclitaxel. I dati di farmacocinetica sono insufficienti per i pazienti con compromissione renale severa e non sono disponibili per i pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

Anziani

L'analisi di farmacocinetica di popolazione per Abraxane ha incluso pazienti di età compresa tra 24 e 85 anni e dimostra che l'età non influisce in misura significativa sulla velocità di eliminazione massima e sull'esposizione sistemica (AUC e C_{max}) di paclitaxel.

I modelli di farmacocinetica/farmacodinamica, con l'utilizzo di dati derivati da 125 pazienti con tumori solidi in stadio avanzato, indicano che i pazienti di ≥ 65 anni di età possono essere più soggetti allo sviluppo di neutropenia nel corso del primo ciclo di trattamento, sebbene l'età non influisca sull'esposizione plasmatica a paclitaxel.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di paclitaxel dopo 30 minuti di somministrazione endovenosa a livelli di dose compresi tra 120 mg/m² e 270 mg/m² è stata determinata nella fase 1 di uno studio di fase 1/2 sui tumori solidi pediatrici ricorrenti o refrattari in 64 pazienti (da 2 a ≤ 18 anni di età). In seguito all'aumento della dose da 120 a 270 mg/m², l'AUC_(0-inf) e la C_{max} medie di paclitaxel andavano rispettivamente da 8 867 a 14 361 ng*h/mL e da 3 488 a 8 078 ng/mL.

I valori di esposizione al farmaco di picco normalizzati per la dose sono risultati comparabili nell'ambito dell'intervallo di dose esaminato; tuttavia, i valori di esposizione al farmaco totali normalizzati per la dose sono risultati comparabili solo nell'intervallo da 120 mg/m² a 240 mg/m²; con l'AUC_∞ normalizzata per la dose inferiore al livello di dose di 270 mg/m². All'MTD di 240 mg/m², la CL media è stata di 19,1 L/h e l'emivita terminale media è stata di 13,5 ore.

Nei bambini e negli adolescenti, l'esposizione a paclitaxel aumentava con dosi superiori e le esposizioni settimanali al farmaco sono state più alte che nei pazienti adulti.

Altri fattori intrinseci

Le analisi di farmacocinetica di popolazione per Abraxane indicano che il sesso, la razza (asiatica vs bianca) e il tipo di tumori solidi non hanno un effetto clinicamente importante sull'esposizione sistemica (AUC e C_{max}) di paclitaxel. Nei pazienti di 50 kg di peso l'AUC di paclitaxel era approssimativamente del 25% inferiore rispetto ai pazienti di 75 kg di peso. Non è chiara la rilevanza clinica di questo risultato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi sulla potenziale cancerogenicità di paclitaxel. In base ai dati pubblicati, tuttavia, paclitaxel alle dosi cliniche risulta essere potenzialmente cancerogeno e genotossico per il suo meccanismo d'azione farmacodinamico. Paclitaxel è risultato clastogenico sia *in vitro* (aberrazioni cromosomiche nei linfociti umani) che *in vivo* (test dei micronuclei nei topi). Paclitaxel è risultato genotossico *in vivo* (test dei micronuclei nei topi), ma non sono emerse proprietà mutageniche nel test di Ames né nel test di mutagenicità CHO/HGPRT (Chinese Hamster Ovary/Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transferase).

Paclitaxel a dosaggi inferiori alle dosi terapeutiche usate nell'uomo è risultato correlato a ridotta fertilità nei ratti maschi e femmine quando somministrato prima e durante l'accoppiamento e a tossicità fetale nei ratti. Dagli studi sugli animali con Abraxane sono emersi effetti tossici non reversibili a danno degli organi riproduttivi maschili a livelli di esposizione clinicamente rilevanti.

Paclitaxel e/o i suoi metaboliti sono risultati escreti nel latte di ratti femmine in allattamento. In seguito a somministrazione endovenosa di paclitaxel radiomarcato in ratti femmine nei giorni 9-10 dopo il parto, le concentrazioni di radioattività nel latte erano superiori a quelle nel plasma e si sono ridotte parallelamente alle concentrazioni plasmatiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione di albumina umana (contenente caprilato di sodio e N-acetil-L-triptofano).

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

3 anni

Stabilità della dispersione ricostituita nel flaconcino

Il medicinale è risultato chimicamente e fisicamente stabile in uso per 24 ore a 2 °C - 8 °C nella confezione originale, protetto dalla luce.

Stabilità della dispersione ricostituita nella sacca per infusione

Il medicinale è risultato chimicamente e fisicamente stabile in uso per 24 ore a 2 °C - 8 °C, a cui possono seguire 4 ore a 25 °C, protetto dalla luce.

Tuttavia, da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione e riempimento delle sacche per infusione escluda rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione e il riempimento delle sacche per infusione.

Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utente.

Il tempo di conservazione combinato totale del medicinale ricostituito nel flaconcino e nella sacca per infusione, se refrigerato e protetto dalla luce, è di 24 ore. Questo può essere seguito dalla conservazione per 4 ore nella sacca per infusione a temperature inferiori a 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini chiusi

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Il congelamento e la refrigerazione non comportano effetti negativi sulla stabilità del medicinale. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Dispersione ricostituita

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 50 mL (vetro di tipo 1) con tappo (gomma butilica) e con sigillo (alluminio) contenente 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Flaconcino da 100 mL (vetro di tipo 1) con tappo (gomma butilica) e con sigillo (alluminio) contenente 250 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Confezione da un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni per la preparazione e la somministrazione

Paclitaxel è un medicinale antitumorale citotossico; come per altri composti potenzialmente tossici, occorre adottare alcune precauzioni nella manipolazione di Abraxane. È raccomandato l'uso di guanti, occhiali e indumenti di protezione. Se la dispersione viene a contatto con la cute, lavare la cute immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se il contatto avviene con le mucose, le stesse devono essere sciacquate bene con abbondante acqua. Abraxane deve essere preparato e somministrato esclusivamente da personale adeguatamente istruito nella manipolazione di agenti citotossici. Abraxane non deve essere manipolato da donne in gravidanza.

Data la possibilità di stravasamento, si consiglia di monitorare attentamente la sede dell'infusione per rilevare eventuali infiltrazioni durante la somministrazione del medicinale. La limitazione

dell'infusione di Abraxane a 30 minuti, come indicato, riduce la probabilità di reazioni correlate all'infusione.

Ricostituzione e somministrazione del medicinale

Abraxane è fornito come polvere sterile liofilizzata e deve essere ricostituito prima dell'uso. Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Flaconcino da 100 mg: con una siringa sterile, iniettare lentamente 20 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione in un flaconcino di Abraxane per almeno 1 minuto.

Flaconcino da 250 mg: con una siringa sterile, iniettare lentamente 50 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione in un flaconcino di Abraxane per almeno 1 minuto.

La soluzione deve essere orientata verso la parete interna del flaconcino. La soluzione non deve essere iniettata direttamente sulla polvere in quanto così facendo si formerebbe della schiuma.

Una volta terminata l'aggiunta di soluzione, lasciar riposare per almeno 5 minuti affinché la polvere sia completamente permeata. Quindi, far roteare e/o capovolgere delicatamente e lentamente il flaconcino, per almeno 2 minuti, fino alla completa ridispersione di tutta la polvere. Evitare la formazione di schiuma. In caso di formazione di schiuma o grumi, lasciar riposare la dispersione per almeno 15 minuti fino alla scomparsa della schiuma.

La dispersione ricostituita deve avere un aspetto lattiginoso ed omogeneo senza precipitato visibile. Nella dispersione ricostituita possono verificarsi depositi. Se sono visibili precipitati o depositi, capovolgere nuovamente il flaconcino con delicatezza per garantire la ridispersione completa prima dell'uso.

Esaminare la dispersione nel flaconcino per controllare la presenza di precipitato. Non somministrare la dispersione ricostituita se si osservano precipitati nel flaconcino.

Deve essere calcolato l'esatto volume totale della dispersione da 5 mg/mL necessario per il paziente e la quantità appropriata di Abraxane ricostituito deve essere iniettata in una sacca per infusione endovenosa vuota, sterile, in PVC o altro materiale.

L'impiego di dispositivi medici contenenti olio lubrificante al silicone (siringhe e sacche ev) per ricostituire e somministrare Abraxane può provocare la formazione di filamenti proteici. Somministrare Abraxane utilizzando un set per infusione dotato di un filtro da 15 micron per evitare la somministrazione di questi filamenti. L'impiego di un filtro da 15 micron rimuove i filamenti e non modifica le proprietà fisiche o chimiche del prodotto ricostituito.

L'impiego di filtri con un diametro dei pori inferiore a 15 micron può causare l'ostruzione del filtro stesso.

Per la preparazione e la somministrazione di infusioni di Abraxane non è necessario l'uso di speciali contenitori o set di somministrazione non contenenti di(2-etilesil)ftalato (DEHP).

Dopo la somministrazione, si raccomanda di lavare la linea di infusione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per assicurare la somministrazione della dose completa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/428/001
EU/1/07/428/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 gennaio 2008
Data del rinnovo più recente: 14 gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abraxane 5 mg/ml di polvere per dispersione per infusione

paclitaxel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Dopo la ricostituzione, ogni ml di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: soluzione di albumina umana (contenente caprilato di sodio e N-acetil-L-triptofano).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per dispersione per infusione.

1 flaconcino

100 mg/20 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Abraxane non deve essere sostituito con altre formulazioni di paclitaxel.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Flaconcini chiusi: tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dispersione ricostituita: può essere conservata in frigorifero a 2 °C - 8 °C per un massimo di 24 ore nel flaconcino o in una sacca per infusione, protetta dalla luce. Il tempo di conservazione totale del medicinale ricostituito nel flaconcino e nella sacca per infusione, se refrigerato e protetto dalla luce, è di 24 ore. Questo può essere seguito dalla conservazione per 4 ore nella sacca per infusione a temperature inferiori a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/428/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Abraxane 5 mg/ml di polvere per dispersione per infusione
paclitaxel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.
Dopo la ricostituzione, ogni ml di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: soluzione di albumina umana (contenente caprilato di sodio e N-acetil-L-triptofano).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per dispersione per infusione.

1 flaconcino

100 mg/20 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Flaconcini chiusi: tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/428/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abraxane 5 mg/ml di polvere per dispersione per infusione

paclitaxel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 250 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Dopo la ricostituzione, ogni ml di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: soluzione di albumina umana (contenente caprilato di sodio e N-acetil-L-triptofano).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per dispersione per infusione.

1 flaconcino

250 mg/50 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Abraxane non deve essere sostituito con altre formulazioni di paclitaxel.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Flaconcini chiusi: tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dispersione ricostituita: può essere conservata in frigorifero a 2 °C - 8 °C per un massimo di 24 ore nel flaconcino o in una sacca per infusione, protetta dalla luce. Il tempo di conservazione totale del medicinale ricostituito nel flaconcino e nella sacca per infusione, se refrigerato e protetto dalla luce, è di 24 ore. Questo può essere seguito dalla conservazione per 4 ore nella sacca per infusione a temperature inferiori a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/428/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Abraxane 5 mg/ml di polvere per dispersione per infusione
paclitaxel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 250 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.
Dopo la ricostituzione, ogni ml di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: soluzione di albumina umana (contenente caprilato di sodio e N-acetil-L-triptofano).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per dispersione per infusione.

1 flaconcino

250 mg/50 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Flaconcini chiusi: tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/428/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Abraxane 5 mg/mL di polvere per dispersione per infusione

paclitaxel

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Abraxane e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Abraxane
3. Come usare Abraxane
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Abraxane
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Abraxane e a cosa serve

Cos'è Abraxane

Abraxane contiene, come principio attivo, il paclitaxel legato alla proteina umana albumina, sotto forma di particelle minuscole note come nanoparticelle. Il paclitaxel appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati taxani, che vengono usati nella terapia dei tumori.

- Paclitaxel è la parte del medicinale che ha effetto sul tumore, agisce arrestando la divisione delle cellule del tumore, che per tale ragione muoiono.
- L'albumina è la parte del medicinale che aiuta paclitaxel a dissolversi nel sangue e ad attraversare le pareti dei vasi sanguigni per arrivare al tumore. Ciò significa che non sono necessarie altre sostanze chimiche che possono causare effetti indesiderati potenzialmente pericolosi per la vita. Tali effetti indesiderati sono molto meno frequenti con Abraxane.

A cosa serve Abraxane

Abraxane viene utilizzato per il trattamento dei seguenti tipi di tumore:

Tumore della mammella

- Tumore della mammella che si è diffuso in altre parti del corpo (detto tumore "metastatico" della mammella).
- Abraxane è utilizzato nel tumore metastatico della mammella quando è stata tentata almeno un'altra terapia, ma non ha avuto effetto e se il paziente non è idoneo a trattamenti contenenti un gruppo di medicinali chiamati "antracicline".
- Le persone con tumore metastatico della mammella che hanno ricevuto Abraxane dopo avere tentato senza successo un'altra terapia avevano maggiori probabilità di ottenere una riduzione delle dimensioni del tumore e sono vissute più a lungo rispetto alle persone che hanno assunto una terapia alternativa.

Tumore del pancreas

- Abraxane è utilizzato insieme a un medicinale chiamato gemcitabina in caso di tumore metastatico del pancreas. Le persone con tumore metastatico del pancreas (tumore del pancreas che si è diffuso in altre parti del corpo) trattate con Abraxane e gemcitabina in uno studio clinico sono vissute più a lungo rispetto alle persone che hanno ricevuto solo gemcitabina.

Tumore del polmone

- Abraxane è utilizzato anche insieme a un medicinale chiamato carboplatino nel trattamento del tumore più comune del polmone, chiamato “tumore del polmone non a piccole cellule”.
- Abraxane è utilizzato nel tumore del polmone non a piccole cellule nel caso in cui l'intervento chirurgico o la radioterapia non siano adatti per il trattamento della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare Abraxane

Non usi Abraxane

- se è allergico (ipersensibile) a paclitaxel o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Abraxane (elencati al paragrafo 6);
- se sta allattando;
- se ha un basso numero di globuli bianchi (conta iniziale dei neutrofili < 1 500 cellule/mm³ - informazioni su questo aspetto saranno fornite dal medico).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Abraxane

- se la funzionalità renale è ridotta;
- se manifesta gravi problemi a carico del fegato;
- se è affetto da disturbi al cuore.

Consulti il medico o l'infermiere se presenta una qualsiasi di queste condizioni durante il trattamento con Abraxane; il medico può decidere di sospendere il trattamento o ridurre la dose:

- se compaiono lividi anomali, sanguinamento o segni di infezione, come mal di gola o febbre;
- se sente intorpidimento, formicolio, sensazione di puntura, sensibilità al tatto o debolezza muscolare;
- se presenta problemi respiratori, come respiro corto o tosse secca.

Bambini e adolescenti

Abraxane è solo per adulti e non deve essere assunto da bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Abraxane

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e i medicinali di origine vegetale. Questo perché Abraxane può influire sull'azione di altri medicinali ed altri medicinali possono influire sull'azione di Abraxane.

Faccia attenzione e consulti il medico quando assume Abraxane insieme a uno qualsiasi dei seguenti:

- medicinali per il trattamento delle infezioni (ossia antibiotici, come eritromicina, rifampicina, ecc.; chieda conferma al medico, all'infermiere o al farmacista se non è sicuro che il medicinale che sta assumendo sia un antibiotico), inclusi i medicinali per il trattamento delle infezioni da funghi (ad es. ketoconazolo)
- medicinali utilizzati per stabilizzare l'umore, a volte denominati anche antidepressivi (ad es. fluoxetina)
- medicinali utilizzati per il trattamento delle crisi convulsive (epilessia) (ad es. carbamazepina, fenitoina)
- medicinali utilizzati per abbassare i livelli di lipidi nel sangue (ad es. gemfibrozil)
- medicinali utilizzati per il bruciore di stomaco o per le ulcere allo stomaco (ad es. cimetidina)
- medicinali utilizzati per il trattamento dell'HIV e dell'AIDS (ad es. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina)
- un medicinale chiamato clopidogrel utilizzato per la prevenzione dei coaguli di sangue.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Paclitaxel può causare anomalie congenite gravi (alla nascita) e pertanto non deve essere usato in gravidanza. Il medico predisporrà un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Abraxane.

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia con Abraxane e per almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia.

Non allatti durante il trattamento con Abraxane, perché non è noto se il principio attivo paclitaxel passi nel latte materno.

Per i pazienti di sesso maschile si consiglia di usare metodi contraccettivi efficaci e di evitare il concepimento di figli durante la terapia e per almeno 3 mesi dopo la sospensione della stessa, e di informarsi sulla conservazione del seme prima del trattamento, per la possibilità che la terapia con Abraxane produca infertilità permanente.

Chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcune persone possono avvertire stanchezza o capogiri dopo la somministrazione di Abraxane. Se ciò accade, non guidi veicoli e non utilizzi strumenti o macchinari.

Se vengono prescritti altri medicinali nell'ambito della terapia, consulti il medico sulla possibilità di guidare e di usare macchinari.

Abraxane contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 100 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Abraxane

Abraxane sarà somministrato in vena mediante perfusione endovenosa da un medico o da un infermiere. La quantità somministrata dipende dalla superficie corporea e dai risultati delle analisi del sangue. La dose abituale per il tumore della mammella è di 260 mg/m² di superficie corporea, somministrata nell'arco di 30 minuti. La dose abituale per il tumore del pancreas avanzato è di 125 mg/m² di superficie corporea, somministrata nell'arco di 30 minuti. La dose abituale per il tumore del polmone non a piccole cellule è di 100 mg/m² di superficie corporea, somministrata nell'arco di 30 minuti.

Con che frequenza viene somministrato Abraxane?

Per il trattamento del tumore metastatico della mammella, Abraxane viene somministrato di norma una volta ogni tre settimane (il giorno 1 di un ciclo di 21 giorni).

Per il trattamento del tumore del pancreas avanzato, Abraxane viene somministrato i giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di trattamento di 28 giorni, con gemcitabina somministrata subito dopo Abraxane.

Per il trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule, Abraxane viene somministrato una volta alla settimana (cioè i giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 21 giorni) con carboplatino somministrato una volta ogni tre settimane (cioè solo il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni), subito dopo la somministrazione della dose di Abraxane.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati **molto comuni** possono interessare più di 1 persona su 10:

- Perdita di capelli (la maggior parte dei casi di perdita di capelli si è verificata a meno di un mese dall'inizio del trattamento con Abraxane. Quando si verifica, la perdita di capelli è pronunciata (oltre il 50%) nella maggior parte dei pazienti)
- Eruzione cutanea
- Abbassamento anomalo del numero di alcuni tipi di globuli bianchi (neutrofili, linfociti o leucociti) nel sangue
- Carenza di eritrociti (globuli rossi)
- Riduzione del numero di piastrine nel sangue
- Effetti sui nervi periferici (dolore, intorpidimento, formicolio o perdita della sensibilità)
- Dolore a una o più articolazioni
- Dolore muscolare
- Nausea, diarrea, stitichezza, irritazione della bocca, perdita di appetito
- Vomito
- Debolezza e stanchezza, febbre
- Disidratazione, alterazioni del gusto, perdita di peso
- Bassi livelli di potassio nel sangue
- Depressione, disturbi del sonno
- Mal di testa
- Brividi
- Difficoltà nella respirazione
- Capogiri
- Gonfiore delle mucose e dei tessuti molli
- Aumento dei valori della funzionalità del fegato
- Dolore alle estremità
- Tosse
- Dolore addominale
- Sanguinamento dal naso

Gli effetti indesiderati **comuni** possono interessare fino a 1 persona su 10:

- Prurito, secchezza della pelle, alterazioni delle unghie
- Infezione, febbre con riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi (neutrofili) nel sangue, vampate, candidosi, infezione grave del sangue che può essere causata da una riduzione dei globuli bianchi
- Riduzione del numero di tutti i tipi di cellule del sangue
- Dolore al torace o mal di gola
- Indigestione, fastidio addominale
- Naso chiuso
- Dolore alla schiena, dolore alle ossa
- Ridotta coordinazione muscolare o difficoltà nella lettura, aumento o diminuzione della lacrimazione, perdita delle ciglia
- Alterazioni della frequenza o del ritmo del cuore, insufficienza cardiaca
- Diminuzione o aumento della pressione sanguigna
- Arrossamento o gonfiore nella sede di inserimento dell'ago
- Ansia
- Infezione nei polmoni
- Infezione delle vie urinarie
- Occlusione nell'intestino, infiammazione dell'intestino crasso, infiammazione del dotto biliare
- Insufficienza renale acuta
- Aumento della bilirubina nel sangue

- Tosse con emissione di sangue
- Bocca secca, difficoltà di deglutizione
- Debolezza muscolare
- Vista offuscata

Gli effetti indesiderati **non comuni** possono interessare fino a 1 persona su 100:

- Aumento di peso, aumento della lattato deidrogenasi nel sangue, diminuzione della funzionalità renale, aumento dello zucchero nel sangue, aumento del fosforo nel sangue
- Diminuzione o mancanza di riflessi, movimenti involontari, nevralgia, svenimento, capogiro nell'alzarsi, tremore, paralisi del nervo facciale
- Irritazione oculare, dolore oculare, arrossamento oculare, prurito oculare, vista doppia, ridotta acuità visiva o visione di luci lampeggianti, vista offuscata dovuta a gonfiore della retina (edema maculare cistoide)
- Dolore auricolare, tintinnio nelle orecchie
- Tosse con muco, fiato corto nel camminare o nel salire le scale, naso che cola o naso secco, diminuzione dei rumori respiratori, acqua nei polmoni, raucedine, coagulo di sangue nel polmone, gola secca
- Flatulenza (gas intestinale), crampi allo stomaco, dolore alle gengive, perdita di sangue dal retto
- Urinazione dolorosa, urinazione frequente, presenza di sangue nell'urina, incontinenza urinaria
- Dolore alle unghie della mano, fastidio alle unghie della mano, perdita delle unghie della mano, orticaria, dolore cutaneo, reazione fotosensibile, disturbi della pigmentazione, aumento della sudorazione, sudorazione notturna, macchie bianche sulla pelle, lesioni cutanee, gonfiore facciale
- Diminuzione del fosforo nel sangue, ritenzione di liquidi, basso livello di albumina nel sangue, aumento della sete, diminuzione del calcio nel sangue, diminuzione dello zucchero nel sangue, diminuzione del sodio nel sangue
- Dolore e gonfiore del naso, infezioni cutanee, infezione da catetere
- Lividi
- Dolore nel punto in cui si trova il tumore, necrosi tumorale
- Diminuzione della pressione sanguigna quando si assume la posizione eretta, sensazione di freddo a mani e piedi
- Difficoltà nel camminare, gonfiore
- Reazione allergica
- Diminuzione della funzionalità del fegato, ingrossamento del fegato
- Dolore alla mammella
- Irrequietezza
- Piccole perdite di sangue nella cute dovute a coaguli di sangue
- Una malattia che comporta la distruzione dei globuli rossi e insufficienza renale acuta

Gli effetti indesiderati **rari** possono interessare fino a 1 persona su 1 000:

- Reazione cutanea ad un altro agente o infiammazione polmonare in seguito a radiazione
- Formazione di coaguli di sangue
- Polso molto lento, attacco cardiaco
- Fuoriuscita del medicinale dalla vena
- Un disturbo del sistema di conduzione elettrica del cuore (blocco atrioventricolare)

Gli effetti indesiderati **molto rari** possono interessare fino a 1 persona su 10 000:

- Grave infiammazione/eruzione della pelle e delle mucose (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica)

Effetti indesiderati **non noti** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Indurimento/ispessimento della pelle (sclerodermia)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Abraxane

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcini chiusi: tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la prima ricostituzione la dispersione deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, la dispersione può essere conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C) fino a 24 ore nel flaconcino tenuto nell'imballaggio esterno che protegge il medicinale dalla luce.

La dispersione ricostituita in perfusione endovenosa può essere conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C) fino a 24 ore protetta dalla luce.

Il tempo di conservazione combinato totale del medicinale ricostituito nel flaconcino e nella sacca per infusione, se refrigerato e protetto dalla luce, è di 24 ore. Questo può essere seguito dalla conservazione per 4 ore nella sacca per infusione a temperature inferiori a 25 °C.

Il medico o il farmacista è responsabile del corretto smaltimento di Abraxane inutilizzato.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Abraxane

Il principio attivo è il paclitaxel.

Ogni flaconcino contiene 100 mg o 250 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

L'altro componente è soluzione di albumina umana (contenente caprilato di sodio e N-acetil-L-triptofano), vedere paragrafo 2 "Abraxane contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Abraxane e contenuto della confezione

Abraxane è una polvere da bianca a gialla per dispersione per infusione. Abraxane è disponibile in flaconcini di vetro contenenti 100 mg o 250 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Produttore

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Medici o operatori sanitari

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento**Precauzioni per la preparazione e la somministrazione**

Paclitaxel è un medicinale antitumorale citotossico; come per altri composti potenzialmente tossici, occorre adottare alcune precauzioni nella manipolazione di Abraxane. Usare guanti, occhiali e indumenti di protezione. Se la dispersione viene a contatto con la cute, lavare la cute immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se il contatto avviene con mucose, le stesse devono essere sciacquate bene con abbondante acqua. Abraxane deve essere preparato e somministrato esclusivamente da personale adeguatamente istruito nella manipolazione di agenti citotossici. Abraxane non deve essere manipolato da donne in gravidanza.

Data la possibilità di stravasamento, si consiglia di monitorare attentamente la sede dell'infusione per rilevare eventuali infiltrazioni durante la somministrazione del medicinale. La limitazione dell'infusione di Abraxane a 30 minuti, come indicato, riduce la probabilità di reazioni correlate all'infusione.

Ricostituzione e somministrazione del medicinale

Abraxane deve essere somministrato sotto la supervisione di un oncologo qualificato in reparti specializzati nella somministrazione di agenti citotossici.

Abraxane è fornito sotto forma di polvere sterile liofilizzata e deve essere ricostituito prima dell'uso. Dopo la ricostituzione, ogni mL di dispersione contiene 5 mg di paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle. La dispersione ricostituita di Abraxane è somministrata per via endovenosa utilizzando un set per infusione dotato di un filtro da 15 micron.

Ricostituzione di 100 mg:

Con una siringa sterile, iniettare lentamente 20 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione nel flaconcino da 100 mg di Abraxane per almeno 1 minuto.

Ricostituzione di 250 mg:

Con una siringa sterile, iniettare lentamente 50 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione nel flaconcino da 250 mg di Abraxane per almeno 1 minuto.

La soluzione deve essere orientata verso la parete interna del flaconcino. La soluzione non deve essere iniettata direttamente sulla polvere in quanto così facendo si formerebbe della schiuma.

Una volta terminata l'aggiunta di soluzione, lasciar riposare per almeno 5 minuti affinché la polvere sia completamente permeata. Quindi, far roteare e/o capovolgere delicatamente e lentamente il flaconcino, per almeno 2 minuti, fino alla completa ridispersione di tutta la polvere. Evitare la formazione di schiuma. In caso di formazione di schiuma o grumi, lasciare riposare la dispersione per almeno 15 minuti fino alla scomparsa della schiuma.

La dispersione ricostituita deve avere un aspetto lattiginoso ed omogeneo senza precipitato visibile. Nella dispersione ricostituita possono verificarsi depositi. Se sono visibili precipitati o depositi, capovolgere nuovamente il flaconcino con delicatezza per garantire la ridispersione completa prima dell'uso.

Esaminare la dispersione nel flaconcino per controllare la presenza di precipitato. Non somministrare la dispersione ricostituita se si osservano precipitati nel flaconcino.

Deve essere calcolato l'esatto volume totale della dispersione da 5 mg/mL necessario per il paziente e la quantità appropriata di Abraxane ricostituito deve essere iniettata in una sacca per infusione endovenosa vuota, sterile, in PVC o altro materiale.

L'impiego di dispositivi medici contenenti olio lubrificante al silicone (siringhe e sacche ev) per ricostituire e somministrare Abraxane può provocare la formazione di filamenti proteici. Somministrare Abraxane utilizzando un set per infusione dotato di un filtro da 15 micron per evitare la somministrazione di questi filamenti. L'impiego di un filtro da 15 micron rimuove i filamenti e non modifica le proprietà fisiche o chimiche del prodotto ricostituito.

L'impiego di filtri con un diametro dei pori inferiore a 15 micron può causare l'ostruzione del filtro stesso.

Per la preparazione e la somministrazione di infusioni di Abraxane non è necessario l'uso di speciali contenitori o set di somministrazione non contenenti DEHP.

Dopo la somministrazione, si raccomanda di lavare la linea di infusione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per assicurare la somministrazione della dose completa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Stabilità

I flaconcini chiusi di Abraxane sono stabili fino alla data indicata sulla confezione, sempre che il flaconcino venga conservato nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Il congelamento e la refrigerazione non comportano effetti negativi sulla stabilità del medicinale. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Stabilità della dispersione ricostituita nel flaconcino

Il medicinale è risultato chimicamente e fisicamente stabile in uso per 24 ore a 2 °C – 8 °C nella confezione originale, protetto dalla luce.

Stabilità della dispersione ricostituita nella sacca per infusione

Il medicinale è risultato chimicamente e fisicamente stabile in uso per 24 ore a 2 °C-8 °C, a cui possono seguire 4 ore a 25 °C, protetto dalla luce.

Tuttavia, da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione e riempimento delle sacche per infusione escluda rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione e il riempimento delle sacche per infusione.

Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utente.

Il tempo di conservazione combinato totale del medicinale ricostituito nel flaconcino e nella sacca per infusione, se refrigerato e protetto dalla luce, è di 24 ore. Questo può essere seguito dalla conservazione per 4 ore nella sacca per infusione a temperature inferiori a 25 °C.