

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Abraxane 5 mg/ml poudre pour suspension injectable pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 mg de paclitaxel (sous forme de paclitaxel lié à l'albumine).

Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 5 mg de paclitaxel (sous forme de paclitaxel lié à l'albumine).

Excipients

Le médicament reconstitué contient environ 425 mg de sodium par dose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension injectable pour perfusion

La suspension reconstituée a un pH compris entre 6 et 7,5 et une osmolalité de 300 à 360 mOsm/kg.

La poudre est de couleur blanche tirant sur le jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Abraxane est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique, chez les patients en échec du traitement de première ligne, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Abraxane ne doit être administré que sous la supervision d'un oncologue qualifié au sein d'une unité spécialisée dans l'administration d'agents cytotoxiques.

La procédure de reconstitution est décrite dans la section 6.6.

La dose recommandée d'Abraxane est de 260 mg/m² administrée en perfusion intra-veineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines.

Adaptation de la dose au cours du traitement :

Les patients présentant une neutropénie sévère (taux de neutrophiles $<0,50 \times 10^9/l$ pendant au moins une semaine) ou d'une neuropathie sensitive sévère au cours du traitement par Abraxane devront recevoir une dose réduite à 220 mg/m² pour la suite du traitement. Suite à la récurrence d'une neutropénie sévère ou d'une neuropathie sensitive sévère, la dose sera à nouveau réduite à 180 mg/m². Abraxane ne doit pas être administré avant que le taux de neutrophiles ne redevienne $>1,5 \times 10^9/l$. Pour les neuropathies sensibles de grade 3, le traitement sera suspendu jusqu'à ce que la neuropathie recouvre un grade 1 ou 2, et la dose administrée sera réduite pour l'ensemble des cures suivantes.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Il n'y a pas de données suffisantes à ce jour pour recommander une adaptation de dose chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée qui permettrait une toxicité acceptable tout en maintenant l'efficacité. Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par paclitaxel (voir rubriques 4.4. et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Aucune étude n'a été menée chez des patients ayant une insuffisance rénale et il n'y a pas de données suffisantes à ce jour pour recommander une adaptation de dose chez les patients ayant insuffisance rénale (voir section 5.2).

Patients pédiatriques :

L'Abraxane n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans en raison du manque de données d'efficacité et de tolérance

Patients âgés :

Dans les études cliniques, aucune toxicité n'est survenue plus fréquemment chez les personnes âgées ayant reçu Abraxane.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Allaitement.

Patients dont le taux de neutrophiles avant traitement est $<1,5 \times 10^9/l$.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Abraxane est une formulation de nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine pouvant avoir des propriétés pharmacologiques très différentes des autres formulations de paclitaxel (voir sections 5.1 et 5.2). Ne pas le remplacer par d'autres formulations de paclitaxel ni l'utiliser à leur place.

Hypersensibilité :

En cas d'hypersensibilité, le traitement à base de ce produit devra être immédiatement interrompu, un traitement symptomatique devra être mis en place et le patient ne devra pas être de nouveau exposé au paclitaxel.

Hématologie :

Une aplasie médullaire (principalement une neutropénie) est fréquente sous Abraxane. La neutropénie est dose-dépendante et est une toxicité dose limitante. Il est nécessaire d'effectuer une surveillance étroite de la numération sanguine tout au long du traitement par Abraxane.

Il convient de reprendre le traitement par Abraxane uniquement si le taux de neutrophiles redevient $>1,5 \times 10^9/l$ et le taux de plaquettes $>100 \times 10^9/l$.

Neuropathie :

Les neuropathies sensitives sont fréquentes sous Abraxane. Toutefois, des symptômes sévères se développent plus rarement. La survenue d'une neuropathie sensitive de grade 1 ou 2 ne nécessite généralement pas de réduction de dose. En cas d'apparition d'une neuropathie sensitive de grade 3, le traitement sera suspendu jusqu'à ce que la neuropathie recouvre un grade 1 ou 2, et il est alors

recommandé de réduire la dose pour toutes les cures suivantes d'Abraxane (voir la section 4.2).

Insuffisance hépatique :

La toxicité du paclitaxel pouvant être accrue en cas d'insuffisance hépatique, il convient de se montrer prudent lors de l'administration d'Abraxane à des patients insuffisants hépatiques. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique courent un risque accru de toxicité, particulièrement en terme de myélosuppression. En conséquence ces patients doivent être étroitement surveillés quant au risque de survenue d'une myélosuppression sévère.

L'utilisation d'Abraxane n'a pas été formellement étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine >5 x LNS ou ASAT/ALAT >10 x LNS). Ces derniers ne doivent pas être traités par Abraxane. La posologie appropriée pour les patients présentant une insuffisance hépatique moins sévère n'est pas connue.

Une réduction de la dose doit être envisagée chez les patients ayant une bilirubine > 2 LNS car la clairance du paclitaxel est diminuée chez les patients ayant une hyperbilirubinémie (voir rubrique 5.2).

Cardiotoxicité :

Alors qu'aucune cardiotoxicité clairement liée à l'utilisation d'Abraxane n'a été démontrée, les événements cardiaques ne sont pas rares dans la population de patients susceptibles de recevoir Abraxane, plus particulièrement chez les patients ayant déjà reçu des anthracyclines ou atteints d'une pathologie cardiaque ou pulmonaire sous-jacente. Par conséquent, les patients recevant Abraxane doivent être étroitement surveillés par leur médecin quant au risque de survenue d'événements cardiaques.

Métastases du système nerveux central :

L'efficacité et l'innocuité d'Abraxane chez les patients atteints de métastases du système nerveux central (SNC) n'ont pas été établies. Les métastases du SNC sont généralement mal contrôlées par la chimiothérapie systémique.

Symptômes gastrointestinaux :

Si les patients présentent des nausées, des vomissements et des diarrhées suite à l'administration d'Abraxane, ils peuvent être traités avec des agents antiémétiques et antidiarrhéiques courants.

Excipients :

Abraxane reconstitué contient environ 425 mg de sodium par dose. Ceci est à prendre en considération chez les patients soumis à un régime sans sel ou peu salé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été menée.

Le paclitaxel est partiellement métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P450, CYP2C8 et CYP3A4 (voir la section 5.2). Par conséquent, il convient d'être prudent lors de l'administration de paclitaxel en association avec des médicaments inhibiteurs (kétoconazole et autres antifongiques imidazolés, érythromycine, fluoxétine, gemfibrozil, cimétidine, ritonavir, saquinavir, indinavir et nelfinavir) ou inducteurs (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, éfavirenz, névirapine) des CYP2C8 ou du CYP3A4.

Abraxane est indiqué en monothérapie. Abraxane ne doit pas être utilisé en association avec d'autres agents anti-cancéreux.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse :

Les données cliniques sur l'utilisation de paclitaxel au cours de la grossesse sont très limitées. Le paclitaxel est susceptible d'entraîner des malformations quand il est administré au cours de la grossesse. Les études animales ont mis en évidence une toxicité de la reproduction (voir section 5.3). Abraxane ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, à moins que l'état maternel ne nécessite un traitement à base de paclitaxel, et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et 1 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes traités par Abraxane ne doivent pas concevoir pendant le traitement et 6 mois après l'arrêt du traitement.

Allaitement

Le passage du paclitaxel dans le lait maternel n'est pas connu. Compte tenu des effets indésirables potentiels graves pour le nouveau-né allaité, Abraxane est contre-indiqué au cours de l'allaitement. Aussi, l'allaitement doit être suspendu pour la durée du traitement.

Fertilité

Abraxane est responsable de stérilité chez les rats mâles (voir section 5.3). Avant de débiter un traitement par Abraxane, les hommes devront être orientés vers un centre spécialisé dans la conservation de sperme en raison du risque potentiel de stérilité irréversible lié au traitement.

Les hommes et les femmes en période d'activité génitale doivent utiliser des moyens de contraception efficaces pendant toute la durée du traitement ainsi que pendant 6 mois après le traitement pour les hommes, et un mois après le traitement pour les femmes.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Abraxane a une influence faible à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Abraxane peut provoquer des effets indésirables tels que la fatigue (très fréquent) et des vertiges (fréquent) qui peuvent affecter la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicules et de ne pas utiliser des machines s'ils se sentent fatigués ou pris de vertiges.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont les plus courants et les plus fréquents signalés dans une population de 229 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et traitées avec 260 mg/m² d'Abraxane une fois toutes les trois semaines dans l'étude clinique centrale de phase III.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : la neutropénie se distinguait comme la plus importante toxicité hématologique (signalée chez 79 % des patientes) et était rapidement réversible et dose-dépendante ; la leucopénie a été signalée chez 71 % des patientes. Une neutropénie de grade 4 (<0,5 x 10⁹/l) est survenue chez 9 % des patientes traitées par Abraxane. Une neutropénie fébrile est apparue chez quatre patientes sous Abraxane. Une anémie (Hb <10 g/dl) a été observée chez 46 % des patientes sous Abraxane et a été sévère (Hb <8 g/dl) dans trois cas. Une lymphopénie a été observée chez 45 % des patientes.

Troubles neurologiques : généralement, la fréquence et la sévérité de la neurotoxicité étaient dose-dépendantes chez les patients recevant Abraxane. Une neuropathie périphérique (le plus souvent une neuropathie sensitive de grade 1 ou 2) a été observée chez 68 % des patients sous Abraxane dont 10 % de grade 3, et aucune de grade 4.

Troubles gastro-intestinaux : 29 % des patients ont eu des nausées et 25 % des patients ont eu de la diarrhée.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : une alopecie a été observée chez 90 % des patients traités par Abraxane.

Troubles du système musculo-squelettique et du tissu conjonctif : des arthralgies sont survenues chez 32 % des patients sous Abraxane et ont été sévères dans 6 % des cas. Des myalgies sont survenues chez 24 % des patients sous Abraxane et ont été sévères dans 7 % des cas. Les symptômes étaient habituellement transitoires, apparaissaient typiquement trois jours après l'administration d'Abraxane et régressaient dans la semaine suivante.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : de l'asthénie/fatigue a été signalée chez 40 % des patients.

Le tableau 1 dresse la liste des événements indésirables associés à l'administration d'Abraxane aux patients des études dans lesquelles Abraxane a été administré en monothérapie, toutes doses et indications confondues (N = 789).

La fréquence des événements indésirables figurant dans le tableau 1 est définie par la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence non déterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 1 : Événements indésirables signalés avec Abraxane, quelle que soit la dose, dans des études cliniques

Infections et infestations	<i>Fréquent</i> : infection, infection urinaire, folliculite, infection des voies respiratoires supérieures, candidose, sinusite <i>Peu fréquent</i> : candidose orale, nasopharyngite, cellulite, herpès simplex, infection virale, pneumonie, infection liée à la mise en place du cathéter, infection fongique, zona, infection du site d'injection
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	<i>Peu fréquent</i> : douleur métastatique, nécrose tumorale
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Très fréquent</i> : neutropénie, anémie, leucopénie, thrombocytopénie, lymphopénie, aplasie médullaire <i>Fréquent</i> : neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire	<i>Peu fréquent</i> ¹ : hypersensibilité <i>Rare</i> : hypersensibilité grave
Affections du métabolisme et de la nutrition	<i>Très fréquent</i> : anorexie <i>Fréquent</i> : déshydratation, diminution de l'appétit, hypokaliémie <i>Peu fréquent</i> : hypophosphatémie, rétention aqueuse, hypoalbuminémie, polydipsie, hyperglycémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hyponatrémie

Tableau 1 : Événements indésirables signalés avec Abraxane, quelle que soit la dose, dans des études cliniques

Affections psychiatriques	<p><i>Fréquent</i> : insomnie, dépression, anxiété</p> <p><i>Peu fréquent</i> : agitation</p>
Affections du système nerveux	<p><i>Très fréquent</i> : neuropathie périphérique, neuropathie, hypoesthésie, paresthésie.</p> <p><i>Fréquent</i> : neuropathie sensitive périphérique, céphalées, dysgueusie, vertiges, neuropathie motrice périphérique, ataxie, troubles sensoriels, somnolence.</p> <p><i>Peu fréquent</i> : polyneuropathie, aréflexie, dyskinésie, hyporéflexie, névralgie, perte de la sensibilité, syncope, vertiges posturaux, douleur neuropathique, tremblements</p>
Affections oculaires	<p><i>Fréquent</i> : augmentation de la sécrétion lacrymale, vision trouble, sécheresse oculaire, kératoconjonctivite sicca (syndrome de Sjogren), madarose</p> <p><i>Peu fréquent</i> : irritation des yeux, douleur oculaire, vision anormale, diminution de l'acuité visuelle, conjonctivite, troubles de la vision, prurit oculaire, kératite</p>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<p><i>Fréquent</i> : vertige</p> <p><i>Peu fréquent</i> : douleur de l'oreille, acouphène</p>
Affections cardiaques	<p><i>Fréquent</i> : tachycardie, arythmies, tachycardie supraventriculaire</p> <p><i>Rare</i> : bradycardie, arrêt cardiaque</p>
Affections vasculaires	<p><i>Fréquent</i> : rougeur, bouffées de chaleur, hypertension, lymphœdème</p> <p><i>Peu fréquent</i> : hypotension, refroidissement périphérique, hypotension orthostatique</p> <p><i>Rare</i> : thrombose</p>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<p><i>Fréquent</i> : dyspnée, épistaxis, douleur pharyngo-laryngée, toux, rhinite, rhinorrhée</p> <p><i>Peu fréquent</i> : toux productive, dyspnée d'effort, congestion sinusale, diminution des bruits respiratoires, épanchement pleural, rhinite allergique, enrouement, congestion nasale, sécheresse nasale, wheezing (sifflement respiratoire), embolie pulmonaire, thrombo-embolie pulmonaire</p> <p><i>Rare</i> : pneumopathie interstitielle</p>
Affections gastro-intestinales	<p><i>Très fréquent</i> : nausées, diarrhées, vomissements, constipation, stomatite</p> <p><i>Fréquent</i> : douleur abdominale, distension abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, hypoesthésie orale</p> <p><i>Peu fréquent</i> : dysphagie, flatulence, glossodynie, sécheresse buccale, douleur gingivale, selles liquides, œsophagite, douleur abdominale basse, ulcération de la bouche, douleur orale, hémorragie rectale</p>
Affections hépatobiliaires	<p><i>Peu fréquent</i> : hépatomégalie</p>

Tableau 1 : Événements indésirables signalés avec Abraxane, quelle que soit la dose, dans des études cliniques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<p><i>Très fréquent</i> : alopecie, éruption cutanée</p> <p><i>Fréquent</i> : troubles de l'ongle, prurit, sècheresse cutanée, érythème, décoloration/pigmentation de l'ongle, hyperpigmentation de la peau, onycholyse, modifications des ongles</p> <p><i>Peu fréquent</i> : lit d'ongle sensible, urticaire, peau douloureuse, réaction de photosensibilité, troubles de la pigmentation, éruptions prurigineuses, troubles cutanés, hyperhidrose, onychomadèse, éruption érythémateuse, éruption généralisée, dermatite, sueurs nocturnes, éruption maculopapulaire, vitiligo, hypotrichose, gêne au niveau de l'ongle, prurit généralisé, éruption maculaire, éruption papulaire, lésions cutanées, gonflement du visage</p>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<p><i>Très fréquent</i> : arthralgie, myalgie</p> <p><i>Fréquent</i> : douleur des extrémités, douleur osseuse, douleur dorsale, crampes musculaires, douleur des membres</p> <p><i>Peu fréquent</i> : douleur de la paroi thoracique, faiblesse musculaire, douleur dans le cou, douleur de l'aîne, spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, douleur du flanc, gêne dans les membres, faiblesse musculaire</p>
Affections du rein et des voies urinaires	<p><i>Peu fréquent</i> : dysurie, pollakiurie, hématurie, nocturie, polyurie, incontinence urinaire</p>
Affections des organes de reproduction et du sein	<p><i>Peu fréquent</i> : seins douloureux</p>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p><i>Très fréquent</i> : fatigue, asthénie, pyrexie.</p> <p><i>Fréquent</i> : œdème périphérique, inflammation de la muqueuse, douleur, frissons, œdème, faiblesse, diminution de l'indice de performance, douleur thoracique, syndrome grippal, malaise, léthargie, hyperpyrexie</p> <p><i>Peu fréquent</i> : gêne thoracique, démarche anormale, gonflement, réaction au niveau du site d'injection</p>
Investigations	<p><i>Fréquent</i> : perte de poids, élévation du taux des alanine aminotransférases (ALAT), élévation du taux des aspartate aminotransférases (ASAT), diminution de l'hématocrite, diminution de la numération des globules rouges, élévation de la température, élévation du taux des gamma-glutamyltransférases, élévation du taux sanguin des phosphatases alcalines</p> <p><i>Peu fréquent</i> : élévation de la tension artérielle, prise de poids, élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, élévation de la créatininémie, de la glycémie, de la phosphorémie, hypokaliémie, hyperbilirubinémie</p>
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	<p><i>Peu fréquent</i> : contusion</p> <p><i>Rare</i> : réaction cutanée par réactivation de zone antérieurement irradiée, pneumopathie radique</p>

¹ La fréquence des réactions d'hypersensibilité est calculée sur la base d'un cas tout à fait lié dans une population de 789 patients

Autres effets indésirables observés après la mise sur le marché :

Des paralysies des nerfs crâniens, des parésies des cordes vocales et de rares cas de réactions d'hypersensibilité sévère ont été signalés au cours de la surveillance post-AMM d'Abraxane.

Chez certains patients exposés par le passé à la capécitabine, des cas d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ont été signalés au cours de la surveillance continue d'Abraxane. Étant donné que ces événements ont été signalés volontairement au cours de la pratique clinique, les estimations réelles de leur fréquence ne peuvent pas être calculées et aucune relation de cause à effet n'a été établie.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de paclitaxel. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé. Le traitement doit viser les principales complications prévisibles d'un surdosage que sont la myélosuppression, les neuropathies périphériques et l'inflammation des muqueuses.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Taxanes, Code ATC : L01CD01

Le paclitaxel est un agent antimicrotubules qui stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilise ces derniers en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubule, un phénomène essentiel aux fonctions vitales des cellules au cours de l'interphase et de la mitose. De plus, le paclitaxel induit la formation anormale de groupements ou de faisceaux de microtubules pendant toute la durée du cycle cellulaire ainsi que la constitution de multiples asters de microtubules pendant la mitose.

Abraxane contient des nanoparticules de paclitaxel lié à de l'albumine sérique humaine, le paclitaxel étant à l'état amorphe, non cristallin. L'albumine est connue pour faciliter la transcytose endothéliale de composants plasmatiques et des études *in vitro* ont démontré que sa présence favorise le transport du paclitaxel à travers les cellules endothéliales. On suppose que ce transport transendothélial facilité fait intervenir le récepteur de l'albumine gp60, et qu'il y a accumulation de paclitaxel dans la zone tumorale grâce à l'albumin-binding protein, SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine).

Cancer du sein :

Des données provenant de 106 patientes participant à deux études ouvertes simple bras, et de 454 patientes traitées au cours d'une étude comparative randomisée de phase III, sont disponibles pour soutenir l'utilisation d'Abraxane dans le traitement du cancer du sein métastatique. Ces informations sont présentées ci-dessous.

Études ouvertes simple bras :

Dans une des deux études, Abraxane a été administré par voie intraveineuse en perfusion de 30 minutes à la dose de 175 mg/m² à 43 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Lors du second essai, une dose de 300 mg/m² a été administrée par voie intraveineuse en perfusion de 30 minutes chez 63 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Les patientes n'avaient pas reçu de prémédication par corticoïdes ni de traitement par G-CSF. Les cycles étaient administrés à 3 semaines d'intervalle. Les taux de réponse observés chez les patientes étaient respectivement de 39,5 % (IC de 95 % : 24,9 % - 54,2 %) et de 47,6 % (IC de 95 % : 35,3 % - 60,0 %). Le temps de progression médian était de 5,3 mois (175 mg/m² ; IC de 95 % : 4,6 - 6,2 mois) et de 6,1 mois (300 mg/m² ; IC de 95 % : 4,2 - 9,8 mois).

Étude comparative randomisée :

Cet essai multicentrique a été mené chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique traitées toutes les 3 semaines avec du paclitaxel en monothérapie, soit par paclitaxel à la dose de 175 mg/m² administré en perfusion de 3 heures associée à une prémédication pour prévenir le risque d'hypersensibilité (N = 225), soit par Abraxane à la dose de 260 mg/m² administré en perfusion de 30 minutes sans prémédication (N = 229).

Soixante-quatre pour cent des patientes présentaient un indice de performance altéré (ECOG 1 ou 2) à l'entrée dans l'étude ; 79 % d'entre elles présentaient des métastases viscérales ; et 76 % présentaient plus de 3 sites métastatiques atteints. Quatorze pour cent des patientes n'avaient jamais été soumises à une chimiothérapie antérieure ; 27 % seulement avaient reçu une chimiothérapie en traitement adjuvant, 40 % uniquement en traitement métastatique et 19 % dans les deux situations (adjuvante et métastatique) Cinquante-neuf pour cent avaient reçu le médicament étudié au moins comme deuxième ligne de traitement. Soixante-dix-sept pour cent des patientes avaient été antérieurement exposées aux anthracyclines.

Les résultats du taux de réponse globale et du temps jusqu'à la progression de la maladie, et ceux de la survie sans progression de la maladie et de la survie globale pour les patients ayant reçu au moins une première ligne de traitement, sont présentés ci-dessous.

Tableau 2 : Taux de réponse globale, temps médian jusqu'à la progression de la maladie et survie sans progression de la maladie estimé par l'investigateur

Efficacité variable	Abraxane (260 mg/m ²)	Paclitaxel à base de solvant (175 mg/m ²)	Valeur p
<i>Taux de réponse [IC de 95%] (%)</i>			
>1 ligne de chimiothérapie	26,5 [18,98, 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54, 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Temps médian de la progression de la maladie [IC de 95 %] (semaines)</i>			
>1 ligne de chimiothérapie	20,9 [15,7, 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0, 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Survie médiane sans progression de la maladie [IC de 95 %] (semaines)</i>			
>1 ligne de chimiothérapie	20,6 [15,6, 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0, 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Survie [IC de 95 %] (semaines)</i>			
>1 ligne de chimiothérapie	56,4 [45,1, 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0, 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

* Ces données sont basées sur le rapport d'étude clinique : CA012-0 Addendum dated Final (23 mars 2005)

^a Test du Khi-2

^b Test du Log-rank

La toxicité d'Abraxane a été évaluée chez 229 patientes ayant reçu le produit au cours de cette étude clinique randomisée et contrôlée. La neurotoxicité liée au paclitaxel a été évaluée par une évolution vers un grade inférieur chez les patients souffrant d'une neuropathie périphérique de grade 3 et ce, à tout moment au cours du traitement.

L'évolution de la neuropathie périphérique après plus de 6 cycles d'Abraxane (retour à l'état initial ou séquelles) n'a pas été évaluée et reste inconnue.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du paclitaxel total suite à des perfusions de 30 et de 180 minutes d'Abraxane à des doses allant de 80 à 375 mg/m² a été mesurée au cours d'études cliniques. La durée de l'exposition au paclitaxel (AUC) augmentait linéairement de 2 653 à 16 736 ng.h/ml après l'administration de doses allant de 80 à 300 mg/m².

Suite à l'administration d'Abraxane par voie intraveineuse à des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique à la dose clinique recommandée de 260 mg/m², les concentrations plasmatiques de paclitaxel ont décliné de manière multiphasique. Les valeurs moyennes de la C_{max} du paclitaxel, à la fin de la perfusion, étaient de 18,7 µg/ml. La clairance moyenne totale était de 15 l/h/m². La demi-vie d'élimination finale était d'environ 27 heures. Le volume moyen de distribution était de 632 l/m² ; ce large volume de distribution indique l'importance de la diffusion extravasculaire et/ou de la fixation tissulaire du paclitaxel.

Lors d'une étude menée chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé, les caractéristiques pharmacocinétiques du paclitaxel suite à l'administration d'Abraxane par voie intraveineuse à la dose de 260 mg/m² en perfusion de 30 minutes ont été comparées avec celles obtenues suite à la perfusion de 175 mg/m² de paclitaxel avec solvant administrée en 3 heures. La clairance du paclitaxel mesurée sous Abraxane était plus importante (43 %) que celle suivant l'injection de paclitaxel avec solvant et son volume de distribution était également plus élevé (53 %). Les différences entre les valeurs de la C_{max} et les valeurs de la C_{max} corrigées par la dose reflétaient les différences dans la dose totale et la vitesse de perfusion. Aucune différence n'a été observée dans les demi-vies d'élimination finale.

Lors d'une étude à doses répétées, administrées à 12 patientes recevant Abraxane par voie intraveineuse à la dose approuvée, la variabilité intra-patiente de l'exposition systémique au paclitaxel (ASC_{inf}) était de 19 % (de 3,21 % à 27,70 %). Aucun signe d'accumulation du paclitaxel n'a été observé lors des multiples cures de traitement.

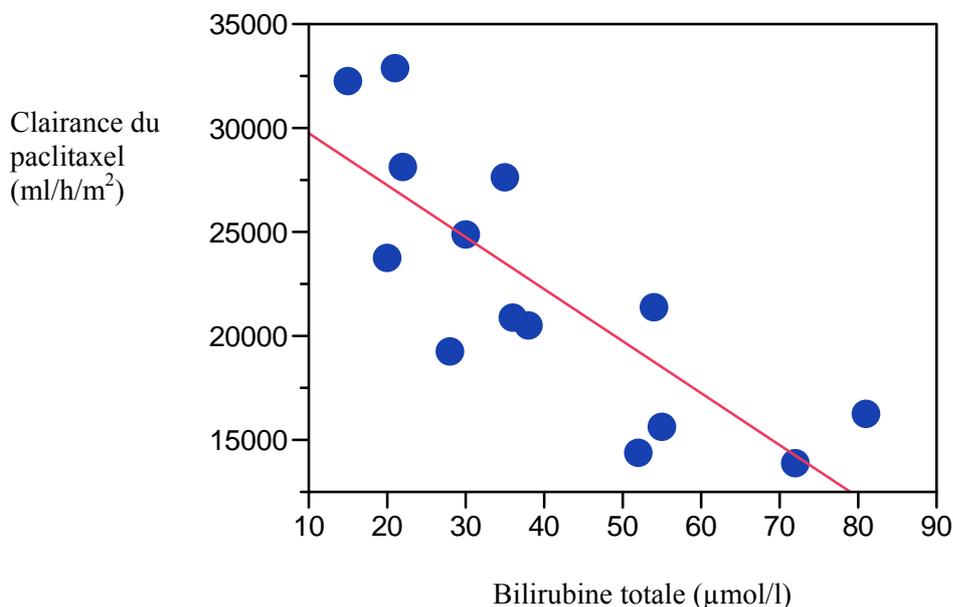
La liaison aux protéines du paclitaxel après administration d'Abraxane a été évaluée par ultrafiltration. La fraction de paclitaxel libre était significativement plus élevée avec Abraxane (6,2 %) qu'avec la formulation paclitaxel-solvant (2,3 %). Par conséquent, l'exposition au paclitaxel non lié a été plus importante avec Abraxane qu'avec la formulation paclitaxel-solvant, malgré une exposition totale comparable. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le paclitaxel n'est pas piégé dans les micelles de Cremophor EL comme avec la formulation paclitaxel-solvant. L'analyse de la littérature montre, selon les études effectuées *in vitro* sur des protéines sériques humaines (utilisant des concentrations de paclitaxel de 6 µM), que le taux de liaison protéique du paclitaxel n'est pas modifié en présence de ranitidine, de dexaméthasone ou de diphénhydramine.

Selon l'analyse de la littérature, les études menées *in vitro* sur des microsomes de foie humain et différentes coupes de tissu indiquent que le paclitaxel est principalement métabolisé en 6α-hydroxypaclitaxel et en deux métabolites mineurs, 3'-*p*-hydroxypaclitaxel et 6α-3'-*p*-dihydroxypaclitaxel. La formation de ces métabolites hydroxylés est catalysée respectivement par CYP2C8, -CYP3A4 et de façon concomitante par CYP2C8 et CYP3A4.

Le profil pharmacocinétique d'Abraxane administré en perfusion de 30 minutes a été évalué chez 15 des 30 patients présentant trois degrés d'insuffisance hépatique en fonction de la bilirubinémie et du

taux des enzymes hépatiques. La Figure 1 montre une corrélation entre la clairance du paclitaxel et la bilirubine sanguine totale, telle que mesurée juste avant la perfusion.

Figure 1. Corrélation entre le paclitaxel et la bilirubine sanguine totale.



Les conséquences d'un dysfonctionnement rénal sur le devenir métabolique du paclitaxel n'ont pas été spécifiquement étudiées.

Chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, après une perfusion de 30 minutes d'Abraxane à la dose de 260 mg/m², la valeur moyenne de l'excrétion urinaire cumulée de substance active non modifiée s'élevait à 4 % de la dose totale administrée avec moins de 1 % sous forme de métabolites 6 α -hydroxypaclitaxel et 3'-*p*-hydroxypaclitaxel, indiquant l'importance de la clairance extrarénale. Le métabolisme hépatique et l'élimination biliaire semblent constituer le principal mécanisme d'élimination du paclitaxel.

La pharmacocinétique du paclitaxel chez les patients âgés de plus de 65 ans semble comparable à celle des patients âgés de moins de 65 ans. Toutefois, il existe peu d'informations concernant les patients de plus de 75 ans étant donné que seuls 3 patients de plus de 75 ans ont été inclus dans l'analyse pharmacocinétique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le potentiel cancérigène du paclitaxel n'a pas été étudié. Cependant, selon les données publiées dans la littérature, le paclitaxel est un agent potentiellement cancérigène et génotoxique aux doses utilisées en clinique en raison de son mécanisme d'action pharmacodynamique. Le paclitaxel s'est révélé clastogénique *in vitro* (aberrations chromosomiques chez les lymphocytes humains) et *in vivo* (test du micronucleus chez les souris). Le paclitaxel s'est révélé génotoxique *in vivo* (test du micronucleus chez les souris) mais ne s'est pas révélé mutagène dans le test d'Ames ni dans celui de mutation génique directe dans des cellules d'ovaire de hamster chinois/hypoxanthine guanine phosphoribosyl-transférase (CHO/HGPRT).

Le paclitaxel administré à des doses inférieures à la dose thérapeutique humaine est associé à une baisse de la fertilité et à une fœtotoxicité chez le rat. Les études animales ont montré des effets toxiques, non réversibles sur les organes reproductifs mâles à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés en clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Albumine humaine (contenant du sodium, du caprylate de sodium et du N-acétyl DL tryptophanate).

6.2 Incompatibilités

Ce produit pharmaceutique ne doit pas être mélangé avec d'autres produits pharmaceutiques, sauf pour ceux qui sont indiqués à la section 6.6.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture des flacons : 3 ans

Stabilité après reconstitution du contenu du flacon :

Après la première reconstitution, la suspension doit être immédiatement transférée dans la poche pour perfusion. Cependant, la stabilité physico-chimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 8 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C dans la boîte d'origine et à l'abri de la lumière. Un autre système de protection contre la lumière peut être utilisé dans la salle propre.

Stabilité après reconstitution du produit dans la poche pour perfusion :

Après reconstitution, le produit reconstitué dans la poche pour perfusion doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité physico-chimique du produit a été démontrée pour une période allant jusqu'à 8 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons non ouverts :

Ce médicament ne requiert aucune condition particulière de température pour sa conservation.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Suspension reconstituée :

Pour ce qui est des conditions de conservation du produit médicamenteux reconstitué, se référer à la section 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 50 ml (verre de type 1) avec bouchon en caoutchouc (butyle), muni d'une capsule de type flip-off (aluminium) et contenant 100 mg de paclitaxel.

Boîte d'un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions à prendre pour la préparation et l'administration

Le paclitaxel est un produit anticancéreux cytotoxique et, comme avec tout composé potentiellement toxique, Abraxane doit être manipulé avec prudence. Il est recommandé de porter des gants et des vêtements de protection. En cas de contact avec la peau, laver la peau immédiatement avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec les muqueuses, rincer abondamment avec l'eau. Abraxane doit être dilué et administré par du personnel expérimenté, formé à la manipulation d'agents cytotoxiques. Les femmes enceintes de l'équipe soignante ne doivent pas manipuler Abraxane.

Reconstitution et administration du produit :

Abraxane est commercialisé sous forme de poudre lyophilisée stérile à reconstituer avant utilisation. Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 5 mg de paclitaxel.

À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement (au moins 1 minute) 20 ml de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) dans un flacon d'Abraxane. La solution de chlorure de sodium doit être dirigée vers la paroi interne du flacon. Afin d'éviter tout risque de formation de mousse, la solution de chlorure de sodium ne doit pas être injectée directement dans la poudre.

Une fois l'ajout terminé, le flacon doit être maintenu en position verticale pendant au moins 5 minutes afin de permettre la mouillabilité adéquate de la poudre lyophilisée. Ensuite, tourner délicatement et/ou retourner le flacon lentement pendant au moins 2 minutes jusqu'à la remise en suspension complète de toute la poudre lyophilisée. Éviter toute formation de mousse. En cas de formation de mousse ou des agrégats, maintenir le flacon en position verticale pendant au moins 15 minutes jusqu'à leur disparition.

La suspension reconstituée doit avoir un aspect laiteux et homogène, sans précipité visible. En cas de présence de précipités ou d'amalgames, le flacon doit être à nouveau délicatement retourné afin d'assurer la mise en suspension complète avant utilisation. Il est possible que certains amalgames se forment dans la suspension reconstituée. Il convient alors de s'assurer que la mise en suspension est complète en agitant délicatement le flacon avant utilisation.

En cas de présence de précipités, jeter la suspension reconstituée.

Calculer le volume total de suspension à 5 mg/ml correspondant à la dose requise pour le patient et injecter le montant approprié d'Abraxane reconstitué dans une poche pour perfusion vide, stérile, en PVC ou autre matériau. L'utilisation de poches plastiques ou de systèmes de perfusion sans DEHP n'est pas nécessaire pour préparer ou administrer Abraxane. L'utilisation d'un filtre sur les tubulures pour perfusion n'est pas recommandée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Abraxis BioScience Limited
Rosanne House,
Parkway,
Welwyn Garden City,
Herts, AL8 6HG
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/428/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

11 janvier 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Vous trouverez des informations détaillées sur ce produit sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) à l'adresse <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE**

A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Catalent UK Packaging Ltd (importateur)
Lancaster Way
Wingates Industrial Park
Westhoughton BL5 3XX
Royaume-Uni

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à une prescription médicale restreinte (voir la section 4.2 de l'Annexe I : Synthèse des caractéristiques du produit).

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

• AUTRES CONDITIONS

Systeme de pharmacovigilance

Le TAM doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 4.0 présenté dans le Module 1.8.1. de la demande d'autorisation de mise sur le marché, soit en place et en bonne marche avant et pendant la mise sur le marché des produits.

Plan de gestion des risques

Le TAM s'engage à réaliser les études et les activités de pharmacovigilance supplémentaires détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance, comme convenu dans la version 5 du plan de gestion des risques (RMP) et présenté dans le Module 1.8.2. de la demande d'autorisation de mise sur le marché et toutes mises à jour ultérieures du RMP convenues par le CHMP.

Conformément aux directives du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques relatifs aux produits pharmaceutiques à usage humain, le RMP mis à jour doit être soumis en même temps que le Periodic Safety Update Report [Rapport périodique sur la sécurité des médicaments] (PSUR) suivant.

De plus, un RMP mis à jour doit être soumis

- En cas de réception de nouvelles informations pouvant affecter les spécifications de sécurité actuelles, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques.
- Dans les 60 jours qui suivent (pharmacovigilance ou minimisation des risques) la réalisation d'une étape-clé.
- À la demande de l'EMA.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Abraxane 5 mg/ml poudre pour suspension injectable par perfusion

paclitaxel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg de paclitaxel (sous forme de paclitaxel lié à l'albumine).

Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 5 mg de paclitaxel.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Solution d'albumine humaine (contenant du sodium, du caprylate de sodium et du tryptophanate N-acétyl DL).

Contient du sodium, voir la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension injectable par perfusion

Un flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Abraxane ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de paclitaxel, ni être utilisé à leur place.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Flacons non ouverts : Conserver le flacon dans la boîte en carton afin de le maintenir à l'abri de la lumière.

Après la première reconstitution : 8 heures au réfrigérateur dans le flacon gardé dans la boîte en carton afin de le maintenir à l'abri de la lumière.

Dans une poche pour perfusion : jusqu'à 8 heures à une température ne dépassant pas les 25°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

L'élimination de tout produit non utilisé ou déchet doit se faire en respectant les règles locales en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Abraxis BioScience Limited
Rosanne House,
Parkway,
Welwyn Garden City,
Herts, AL8 6HG
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/428/001

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Abraxane 5 mg/ml poudre pour suspension injectable par perfusion

paclitaxel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg de paclitaxel (sous forme de paclitaxel lié à l'albumine).

Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 5 mg de paclitaxel.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Solution d'albumine humaine (contenant du sodium, du caprylate de sodium et du tryptophanate N-acétyl DL).

Contient du sodium, voir la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension injectable par perfusion

1 flacon de 100 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Flacons non ouverts : Conserver le flacon dans la boîte en carton afin de le maintenir à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

L'élimination de tout produit non utilisé ou déchet doit se faire en respectant les règles locales en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Abraxis BioScience Limited
Rosanne House,
Parkway,
Welwyn Garden City,
Herts, AL8 6HG
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/428/001

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Abraxane 5 mg/ml poudre pour suspension injectable par perfusion

paclitaxel

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Abraxane et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Abraxane
3. Comment utiliser Abraxane
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Abraxane
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE ABRAXANE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Abraxane est un médicament qui contient du paclitaxel lié à l'albumine, un composant du sang humain. Le paclitaxel appartient à la classe de médicaments appelés taxanes qui sont utilisés dans le traitement du cancer.

Abraxane est utilisé dans le traitement des cancers du sein après l'échec d'autres traitements, ou si vous n'êtes pas candidat au traitement normalisé contenant de l'anthracycline.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER ABRAXANE

N'utilisez jamais Abraxane

- si vous êtes allergique (hypersensible) au paclitaxel ou à l'un des autres composants d'Abraxane ;
- si vous allaitez,
- si vous avez un taux de globules blancs bas (taux de neutrophiles de référence $< 1,5 \times 10^9/l$ - votre médecin vous conseillera à ce sujet).

Faites attention avec Abraxane

- en cas d'insuffisance de la fonction rénale ;
- si vous ressentez un engourdissement, des picotements, des sensations cuisantes, une sensibilité au toucher ou une faiblesse musculaire ;
- si vous avez des troubles hépatiques graves,
- si vous avez des problèmes cardiaques.

Si vous êtes concernée par l'un ou l'autre de ces états, votre médecin pourra décider d'interrompre le traitement ou de réduire la dose.

Prise d'autres médicaments

Indiquez à votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, en raison du risque d'interaction avec Abraxane.

Aliments et boissons

Abraxane n'est pas affecté par la prise de nourriture ou de boisson.

Grossesse et allaitement

Paclitaxel peut causer de sérieuses malformations congénitales et ne doit donc pas être utilisé si vous êtes enceinte.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et 1 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes traités par Abraxane ne doivent pas concevoir pendant le traitement et 6 mois après l'arrêt du traitement. De plus avant de débiter un traitement les hommes doivent prendre conseil auprès d'un centre spécialisé dans la conservation de sperme du fait du risque potentiel de stérilité irréversible lié au traitement.

Le passage du paclitaxel dans le lait maternel n'est pas connu. Compte tenu des effets indésirables potentiels graves pour le nouveau-né allaité, l'allaitement doit être suspendu pour la durée du traitement.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Abraxane peut provoquer des effets indésirables tels que la fatigue (très fréquent) et des vertiges (fréquent) qui peuvent affecter votre capacité à conduire et à utiliser des machines. Si vous ressentez de tels symptômes, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machine jusqu'à leur totale disparition.

Si vous prenez d'autres médicaments dans le cadre de votre traitement, demandez conseil à votre médecin en ce qui concerne la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Informations importantes concernant certains composants d'Abraxane :

Ce médicament contient environ 425 mg de sodium par dose. Cela est à prendre en considération par les patients sous régime sans sel.

3. COMMENT UTILISER ABRAXANE

Abraxane vous sera administré par un médecin ou un personnel infirmier par perfusion intraveineuse. La dose que vous recevrez est calculée en fonction de votre surface corporelle et de vos résultats sanguins. La dose habituelle est de 260 mg/m² de surface corporelle.

Quelle sera la fréquence d'administration d'Abraxane ?

Abraxane est généralement administré une fois toutes les trois semaines.

Quelle sera la durée de la perfusion ?

Abraxane est administré pendant une période de 30 minutes.

Si vous avez d'autres questions concernant l'utilisation de ce médicament, demandez conseil à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Abraxane peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils n'apparaissent pas chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables possibles énumérés ci-dessous est définie à l'aide de la convention suivante :

très fréquent (touche plus d'un utilisateur sur 10)

fréquent (touche 1 à 10 utilisateurs sur 100)

peu fréquent (touche 1 à 10 utilisateurs sur 1000)

rare (touche 1 à 10 utilisateurs sur 10 000)

très rare (touche moins d'un utilisateur sur 10 000)

fréquence non déterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :

- Perte de cheveux, éruptions cutanées
- Diminution anormale du nombre de neutrophiles dans le sang
- Diminution du nombre de globules blancs dans le sang
- Insuffisance de globules rouges
- Réduction du nombre de lymphocytes dans le sang
- Réduction du nombre de plaquettes dans le sang
- Effet sur les nerfs périphériques (douleur et engourdissement)
- Douleurs articulaires
- Douleurs musculaires
- Nausées, diarrhée, constipation, douleur dans la bouche, perte d'appétit
- Vomissements
- Faiblesse et fatigue, fièvre

Les effets indésirables fréquents sont :

- Démangeaisons, peau sèche, troubles de l'ongle
- Infection, fièvre avec diminution du nombre de neutrophiles dans le sang, rougeur
- Douleur de la poitrine, de la gorge ou abdominale, maux de tête
- Indigestion, gêne abdominale
- Difficulté à respirer
- Déshydratation, modifications du goût, perte de poids, diminution du potassium dans le sang
- Douleurs au niveau des extrémités, du dos ou des bras et des jambes, douleurs osseuses, crampes musculaires
- Étourdissement, diminution de la coordination musculaire ou difficulté à lire, augmentation ou diminution des larmes, perte des cils
- Changement de la fréquence cardiaque ou du rythme cardiaque
- Gonflement de la muqueuse ou des tissus mous
- Troubles du sommeil, dépression, anxiété
- Augmentation des enzymes du foie

Les effets indésirables peu fréquents sont :

- Hypertension, gain pondéral, augmentation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang, insuffisance de la fonction rénale, augmentation du taux de glucose et du taux de phosphore, baisse du taux de potassium dans le sang
- Neuropathie, aréflexie ou diminution des réflexes, dyskinésie (mouvements involontaires), névralgie, perte de la sensibilité, syncope, vertiges posturaux, fourmillements ou engourdissements douloureux, tremblements
- Irritation des yeux, douleurs oculaires, rougeurs des yeux, prurit des yeux, vision brouillée ou double, baisse de la vision, ou vision d'éclairs de lumière

- douleur de l'oreille, acouphène
- toux productive, souffle court lors de la marche ou en montant les escaliers, congestion nasale, écoulement nasal ou sécheresse nasale, diminution des bruits respiratoires, épanchement pleural, enrrouement, sifflement respiratoire, formation de caillots de sang dans les poumons
- dysphagie, flatulence, sécheresse de la bouche, selles liquides, brûlures et crampes d'estomac, ulcération et douleur de la bouche et des gencives, hémorragie rectale
- Urination douloureuse, urination fréquente, sang dans les urines, incontinence urinaire
- Ongles douloureux; ongles sensibles, perte des ongles, urticaire, douleur cutanée, réaction de photosensibilité, décoloration de la peau, éruptions prurigineuses, prurit, hyperhidrose, sueurs nocturnes, taches blanches sur la peau, perte des cheveux, démangeaisons, plaies, gonflement du visage
- Baisse du taux de phosphore dans le sang, rétention aqueuse, baisse du taux d'albumine dans le sang, soif, baisse du taux de calcium dans le sang, hypoglycémie, baisse du taux de sodium dans le sang
- Candidose orale, douleur et gonflement dans le nez et la gorge, infections cutanées, infection pulmonaire, infection causée par le cathéter, infection, rougeurs ou gonflement au site de l'injection
- Contusion
- Douleur au site de la tumeur, nécrose tumorale
- Hypotension, hypotension dans la position debout, froid aux mains et aux pieds
- Gêne dans la poitrine, difficulté dans la marche, gonflement
- Réaction allergique
- Insuffisance hépatique, augmentation de la taille du foie
- Douleurs au sein
- Agitation

Les effets indésirables fréquents sont :

- Infection pulmonaire
- Réaction cutanée à un autre agent ou inflammation des poumons suite à la radiothérapie
- Caillot sanguin
- Pouls très ralenti, crise cardiaque

Si l'un des effets indésirables devient grave, si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER ABRAXANE

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Abraxane après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Flacons non ouverts : Ce médicament ne requiert aucune condition particulière de température pour sa conservation. Conserver le flacon dans la boîte en carton afin de le maintenir à l'abri de la lumière.

Suite à la première reconstitution, la suspension doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la suspension peut être conservée jusqu'à 8 heures au réfrigérateur à une température comprise entre 2°C et 8°C, le flacon gardé dans la boîte en carton afin de le maintenir à l'abri de la lumière.

La suspension reconstituée dans une poche pour perfusion peut être conservée jusqu'à 8 heures à une température inférieure à 25°C.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Abraxane

- La substance active est le paclitaxel. Chaque flacon contient 100 mg de paclitaxel (sous forme de paclitaxel lié à l'albumine).
- Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 5 mg de paclitaxel.
- L'autre ingrédient est de l'albumine humaine (contenant du sodium, du caprylate de sodium et du tryptophanate N-acétyl DL).

Qu'est-ce qu'Abraxane et contenu de l'emballage extérieur

Abraxane est une poudre blanche à jaune pour suspension injectable par perfusion disponible dans des flacons de verre contenant 100 mg de paclitaxel. Chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Abraxis BioScience Limited
Rosanne House,
Parkway,
Welwyn Garden City,
Herts, AL8 6HG
Royaume-Uni

+44 (0) 207 081 0850

Fabricant :

Catalent UK Packaging Ltd (importateur)
Lancaster Way
Wingates Industrial Park
Westhoughton
BL5 3XX
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Médecins ou autres professionnels de santé

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination du produit

Précautions à prendre pour la préparation et l'administration

Le paclitaxel est un produit anticancéreux cytotoxique et, comme avec tout composé potentiellement toxique, Abraxane doit être manipulé avec prudence. Des gants, des lunettes et des vêtements de protection doivent être utilisés. En cas de contact avec la peau, laver immédiatement avec de l'eau et du savon. En cas de contact entre Abraxane et les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau.

Abraxane doit être dilué et administré par du personnel expérimenté, formé à la manipulation d'agents cytotoxiques. Les femmes enceintes de l'équipe soignante ne doivent pas manipuler Abraxane.

Reconstitution du produit et administration

Abraxane doit être administré sous la supervision d'un oncologue qualifié au sein d'une unité spécialisée dans l'administration d'agents cytotoxiques.

Abraxane est commercialisé sous forme de poudre lyophilisée stérile à reconstituer avant utilisation. Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 5 mg de paclitaxel.

À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement (au moins 1 minute) 20 ml de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) dans un flacon d'Abraxane. La solution de chlorure de sodium doit être dirigée vers la paroi interne du flacon. Afin d'éviter tout risque de formation de mousse, la solution de chlorure de sodium ne doit pas être injectée directement dans la poudre.

Une fois l'ajout terminé, le flacon doit être maintenu en position verticale pendant au moins 5 minutes afin de permettre la mouillabilité adéquate de la poudre lyophilisée. Ensuite, tourner délicatement et/ou retourner le flacon lentement pendant au moins 2 minutes jusqu'à la remise en suspension complète de toute la poudre lyophilisée. Éviter toute formation de mousse. En cas de formation de mousse ou d'agrégats, maintenir le flacon en position verticale pendant au moins 15 minutes jusqu'à leur disparition.

La suspension reconstituée doit avoir un aspect laiteux et homogène, sans précipité visible. En cas de présence de précipités ou d'amalgames, le flacon doit être à nouveau délicatement retourné afin d'assurer la remise en suspension complète avant utilisation. Il est possible que certains amalgames se forment dans la suspension reconstituée. Il convient alors de s'assurer que la mise en suspension est complète en agitant délicatement le flacon avant utilisation.

En cas de présence de précipités, jeter la suspension reconstituée.

Calculer le volume total de suspension à 5 mg/ml correspondant à la dose requise pour le patient et injecter la quantité appropriée d'Abraxane reconstitué dans une poche pour perfusion vide, stérile, en PVC ou autre matériau. L'utilisation de poches plastiques ou de systèmes de perfusion sans DEHP n'est pas nécessaire pour préparer ou administrer Abraxane. L'utilisation d'un filtre sur les tubulures pour perfusion n'est pas recommandée.

Tous les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour vérifier la présence de toute particule de matière et de décoloration avant l'administration chaque fois que la solution et le récipient le permettent.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Stabilité

Les flacons non ouverts d'Abraxane sont stables jusqu'à la date imprimée sur l'emballage lorsque le flacon est conservé dans la boîte en carton afin de le maintenir à l'abri de la lumière. Ni la congélation, ni la réfrigération n'affectent de manière indésirable la stabilité du produit. Ce médicament ne requiert aucune condition particulière de température pour sa conservation.

Stabilité de la suspension reconstituée dans un flacon

Après la première reconstitution, la suspension doit être immédiatement transférée dans la poche pour perfusion. Cependant, la stabilité physico-chimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 8 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C dans la boîte d'origine et à l'abri de la lumière.

Stabilité de la suspension reconstituée dans une poche pour perfusion

Après reconstitution, le produit reconstitué dans la poche pour perfusion doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité physico-chimique du produit a été démontrée pour une période allant jusqu'à 8 heures à une température ne dépassant pas 25°C.