

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Abraxane 5 mg/ml pó para suspensão para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis contém 100 mg de paclitaxel (sob a forma de paclitaxel-albumina).

Após a reconstituição, cada ml de suspensão contém 5 mg de paclitaxel (sob a forma de paclitaxel-albumina).

Excipientes

O medicamento reconstituído contém cerca de 425 mg de sódio por dose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão para perfusão.

A suspensão reconstituída tem um pH de 6-7,5 e uma osmolalidade de 300-360 mOsm/kg.

O pó apresenta cor branca a amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Abraxane em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma metastásico da mama em doentes que tiveram insucesso na terapêutica de primeira linha e não sejam candidatos à terapêutica padrão com antraciclina (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Abraxane deve ser administrado apenas sob a supervisão de um oncologista qualificado, em unidades especializadas na administração de agentes citotóxicos.

O procedimento para a reconstituição é descrito na secção 6.6.

A dose recomendada de Abraxane é de 260 mg/m², administrada por via intravenosa ao longo de trinta minutos, a cada três semanas.

Ajustamentos da dose durante o tratamento:

Os doentes que tenham neutropenia grave (contagem de neutrófilos <0,50 x 10⁹/l durante uma semana ou mais) ou neuropatia sensorial grave durante a terapêutica com Abraxane devem reduzir a dose para 220 mg/m² nas séries subsequentes. Após recorrência de neutropenia grave ou neuropatia sensorial grave, deve efectuar-se uma redução adicional da dose para 180 mg/m². Abraxane não deve ser administrado até que a contagem de neutrófilos recupere para >1,5 x 10⁹/l. No caso de neuropatia sensorial de grau 3, o tratamento deve ser suspenso até à resolução para grau 1 ou 2, seguindo-se uma redução na dose para todas as séries subsequentes.

Doentes com compromisso hepático:

Actualmente, não existem dados suficientes para recomendar alterações posológicas em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado que assegurem uma toxicidade aceitável mantendo ao mesmo tempo a eficácia. Os doentes com compromisso hepático grave não devem ser tratados com paclitaxel (ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes com função renal comprometida:

Não foram realizados estudos em doentes com a função renal comprometida, e os dados actualmente disponíveis são insuficientes para permitirem recomendações de dosagem nesta população de doentes (ver secção 5.2).

Doentes pediátricos:

Abraxane não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade devido a dados insuficientes de segurança e eficácia.

Doentes idosos:

Nos estudos clínicos, não ocorreram toxicidades apreciáveis com maior frequência nos doentes mais idosos que receberam Abraxane.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Aleitamento.

Doentes com contagem basal de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Abraxane é uma formulação de paclitaxel em nanopartículas ligadas à albumina, que poderá ter propriedades farmacológicas substancialmente diferentes de outras formulações de paclitaxel (ver secções 5.1 e 5.2). Não deve ser substituído por ou utilizado com outras formulações de paclitaxel.

Hipersensibilidade:

Caso ocorra hipersensibilidade, o produto deve ser imediatamente interrompido, com início de tratamento sintomático, e esse doente não deve voltar a ser tratado com paclitaxel.

Hematologia:

Abraxane causa com frequência supressão da medula óssea (sobretudo neutropenia). A neutropenia depende da dose e tem uma toxicidade limitante da dose. Deve efectuar-se uma monitorização frequente da contagem das células sanguíneas durante a terapêutica com Abraxane. Os doentes não devem voltar a ser tratados com ciclos subsequentes de Abraxane até que os neutrófilos recuperem para $>1,5 \times 10^9/l$ e as plaquetas recuperem para $>100 \times 10^9/l$.

Neuropatia:

A neuropatia sensorial ocorre frequentemente com Abraxane, ainda que o desenvolvimento de sintomas graves seja menos comum. Normalmente, a ocorrência de neuropatia sensorial de grau 1 ou 2 não exige uma redução da dose. Caso se desenvolva neuropatia sensorial de grau 3, deve suspender-se o tratamento até à resolução para grau 1 ou 2, e recomenda-se seguidamente uma redução na dose para todas as séries subsequentes de Abraxane (ver secção 4.2).

Compromisso hepático:

Como a toxicidade de paclitaxel pode aumentar com o compromisso hepático, deve efectuar-se a administração de Abraxane com precaução em doentes com compromisso hepático. Os doentes com compromisso hepático poderão correr um risco aumentado de toxicidade, sobretudo devido a mielossupressão, e esses doentes devem ser monitorizados atentamente no que respeita ao desenvolvimento de mielossupressão profunda.

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina >5 x LSN ou AST/ALT >10 x LSN) e estes doentes não devem ser tratados com Abraxane. Desconhece-se qual o regime posológico apropriado em doentes com compromisso hepático de menor gravidade. Tem de ser considerada uma diminuição da dose em doentes com uma bilirrubina >2 x LSN dado que a depuração do paclitaxel diminui em doentes com níveis elevados de bilirrubina (ver secção 5.2).

Cardiotoxicidade:

Ainda que não tenha sido demonstrada cardiotoxicidade inequivocamente relacionada com Abraxane, os acontecimentos cardíacos não são invulgares na população indicada, sobretudo em doentes que receberam antraciclinas anteriormente, ou que tenham doença cardíaca ou pulmonar subjacente. Assim, os doentes a receber Abraxane devem ser monitorizados de forma constante pelos médicos no que respeita à ocorrência de acontecimentos cardíacos.

Metástases a nível do SNC:

A eficácia e segurança de Abraxane em doentes com metástases no sistema nervoso central (SNC) não foram estabelecidas. Em geral, as metástases no SNC não são bem controladas pela quimioterapia sistémica.

Sintomas gastrointestinais:

Caso os doentes tenham náuseas, vómitos e diarreia após a administração de Abraxane, poderão ser tratados com anti-eméticos habitualmente utilizados e com agentes que causem obstipação.

Excipientes:

Quando reconstituído, Abraxane contém cerca de 425 mg de sódio por dose. Este facto deve ser tomado em consideração pelos doentes com uma dieta controlada em sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos de interacção.

O metabolismo de paclitaxel é catalisado, em parte, pelas isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450 (ver secção 5.2). Por conseguinte, deve ter-se cuidado ao administrar paclitaxel concomitantemente com medicamentos que se saiba inibirem (por ex., cetoconazol e outros antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir) ou induzirem (por ex., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina) quer o CYP2C8 quer o CYP3A4.

Abraxane é indicado em monoterapia. Abraxane não deve ser utilizado em combinação com outros agentes anticancerígenos.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez:

Não existem dados suficientes sobre a utilização de paclitaxel em mulheres grávidas. O paclitaxel poderá provocar graves anomalias congénitas em caso de administração durante a gravidez. Os estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Abraxane não deverá ser utilizado na gravidez nem em mulheres em risco de engravidar que não estejam a utilizar uma contracepção eficaz, a menos que o quadro clínico da mãe necessite do tratamento com paclitaxel.

As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante e até um mês após o tratamento com Abraxane. Os doentes do sexo masculino tratados com Abraxane são aconselhados a não conceber um filho durante e até seis meses após o tratamento.

Aleitamento:

Desconhece-se se o paclitaxel é excretado no leite humano. Devido a potenciais reacções adversas em bebés amamentados com leite materno, Abraxane está contra-indicado durante o aleitamento. A amamentação deve ser suspensa durante a terapêutica.

Fertilidade:

Abraxane induziu infertilidade em ratos do sexo masculino (ver secção 5.3). Os doentes do sexo masculino devem procurar aconselhamento relativamente à conservação do esperma antes do tratamento, por causa da possibilidade de infertilidade irreversível devida à terapêutica com Abraxane.

Tanto os homens como as mulheres com uma vida sexual activa devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até seis meses após o tratamento no caso dos homens, e um mês após o tratamento no caso das mulheres.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Abraxane tem uma influência pequena ou moderada na capacidade de conduzir e na utilização de máquinas. Abraxane pode provocar reacções adversas como cansaço (muito frequente) e tonturas (frequente), que poderão afectar a sua capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Os doentes devem ser avisados para não conduzirem nem utilizarem máquinas se sentirem cansaço ou tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A seguir encontram-se as mais comuns e importantes incidências de acontecimentos adversos relacionados com 229 doentes com cancro da mama metastático, tratados com 260 mg/m² de Abraxane uma vez a cada três semanas na fase III do estudo clínico fundamental.

Doenças do sangue e do sistema linfático: a neutropenia foi a mais notável toxicidade hematológica de importância (verificada em 79% dos doentes), e foi rapidamente reversível e dependente da dose; a leucopenia foi verificada em 71% dos doentes. Ocorreu neutropenia de grau 4 ($<0,5 \times 10^9/l$) em 9% dos doentes tratados com Abraxane. Ocorreu neutropenia febril em quatro doentes a tomarem Abraxane. Observou-se anemia (Hb <10 g/dl) em 46% dos doentes a tomarem Abraxane, e foi grave (Hb <8 g/dl) em três casos. Observou-se linfopenia em 45% dos doentes.

Doenças do sistema nervoso: em geral, a frequência e gravidade da neurotoxicidade foi dependente da dose em doentes a receberem Abraxane. Observou-se neuropatia periférica (sobretudo neuropatia sensorial de grau 1 ou 2) em 68% dos doentes a tomarem Abraxane, sendo 10% de grau 3, e não houve casos de grau 4.

Doenças gastrointestinais: ocorreram náuseas em 29% dos doentes e diarreia em 25% dos doentes.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: observou-se alopecia em 90% dos doentes tratados com Abraxane.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: ocorreu artralgia em 32% dos doentes a tomarem Abraxane, grave em 6% dos casos. Ocorreu mialgia em 24% dos doentes a tomarem Abraxane, grave em 7% dos casos. Os sintomas foram geralmente transitórios, ocorreram tipicamente três dias após a administração de Abraxane e resolveram-se no prazo de uma semana.

Perturbações gerais e alterações no local de administração: foi verificada astenia/fadiga em 40% dos doentes.

O Quadro 1 lista as reacções adversas associadas à administração de Abraxane a doentes de estudos, nos quais Abraxane foi administrado como agente único em qualquer dose e em qualquer indicação (N = 789).

A frequência dos efeitos indesejáveis listados no quadro 1 define-se utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade em cada classe de frequência.

Quadro 1: Reacções adversas verificadas com Abraxane com qualquer dose nos estudos clínicos.

Infecções e infestações	<i>Frequentes</i> : infecção, infecção do tracto urinário, foliculite, infecção do tracto respiratório superior, candidíase, sinusite <i>Pouco frequentes</i> : candidíase oral, nasofaringite, celulite, herpes simplex, infecção viral, pneumonia, infecções relacionadas com cateteres, infecções fúngicas, herpes zoster, infecção no local de injeção
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	<i>Pouco frequentes</i> : dor metastásica, necrose tumoral
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>Muito frequentes</i> : neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia, supressão da medula óssea <i>Frequentes</i> : neutropenia febril
Doenças do sistema imunitário	<i>Pouco frequentes</i> ¹ : hipersensibilidade <i>Raros</i> : hipersensibilidade grave
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Muito frequentes</i> : anorexia <i>Frequentes</i> : desidratação, diminuição do apetite, hipocalémia <i>Pouco frequentes</i> : hipofosfatemia, retenção de fluidos, hipoalbuminemia, polidipsia, hiperglicemia, hipocalcemia, hipoglicemia, hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico	<i>Frequentes</i> : insónia, depressão, ansiedade <i>Pouco frequentes</i> : agitação

Quadro 1: Reações adversas verificadas com Abraxane com qualquer dose nos estudos clínicos.

Doenças do sistema nervoso	<p><i>Muito frequentes:</i> neuropatia periférica, neuropatia, hipostesia, parestesia.</p> <p><i>Frequentes:</i> neuropatia sensorial periférica, cefaleia, disgeusia, tonturas, neuropatia motora periférica, ataxia, perturbações sensoriais, sonolência.</p> <p><i>Pouco frequentes:</i> polineuropatia, arreflexia, discinesia, hiporreflexia, neuralgia, perda sensorial, síncope, tonturas posturais, dor neuropática, tremores</p>
Afecções oculares	<p><i>Frequentes:</i> lacrimação aumentada, visão turva, secura dos olhos, queratoconjuntivite seca, madarose (queda das pestanas)</p> <p><i>Pouco frequentes:</i> irritação ocular, dor ocular, visão anormal, acuidade visual reduzida, conjuntivite, perturbações visuais, prurido ocular, queratite</p>
Afecções do ouvido e do labirinto	<p><i>Frequentes:</i> vertigem</p> <p><i>Pouco frequentes:</i> dor auricular, zumbidos</p>
Cardiopatias	<p><i>Frequentes:</i> taquicardia, arritmia, taquicardia supraventricular</p> <p><i>Raros:</i> Bradicardia, paragem cardíaca</p>
Vasculopatias	<p><i>Frequentes:</i> rubor, afrontamentos, hipertensão, linfedema</p> <p><i>Pouco frequentes:</i> hipotensão, arrefecimento das extremidades, hipotensão ortostática</p> <p><i>Raros:</i> trombose</p>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<p><i>Frequentes:</i> dispneia, epistaxe, dor faringo-laríngea, tosse, rinite, rinorreia</p> <p><i>Pouco frequentes:</i> tosse com expectoração, dispneia de esforço, sinusite, sons respiratórios diminuídos, efusão pleural, rinite alérgica, garganta seca, congestão nasal, secura nasal, pieira, embolia pulmonar, tromboembolia pulmonar</p> <p><i>Raros:</i> pneumonite intersticial</p>
Doenças gastrointestinais	<p><i>Muito frequentes:</i> náuseas, diarreia, vômitos, obstipação, estomatite</p> <p><i>Frequentes:</i> dor abdominal, distensão abdominal, dor abdominal superior, dispepsia, doença de refluxo gastro-esofágico, hipostesia oral</p> <p><i>Pouco frequentes:</i> disfagia, flatulência, glossodínia, boca seca, dor gengival, fezes moles, esofagite, dor abdominal inferior, ulceração da boca, dor oral, hemorragia rectal</p>
Afecções hepatobiliares	<p><i>Pouco frequentes:</i> hepatomegalia</p>

Quadro 1: Reacções adversas verificadas com Abraxane com qualquer dose nos estudos clínicos.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<p><i>Muito frequentes:</i> alopecia, exantema</p> <p><i>Frequentes:</i> afecções das unhas, prurido, pele seca, eritema, pigmentação/descoloração das unhas, hiperpigmentação cutânea, onicólise, alterações das unhas</p> <p><i>Pouco frequentes:</i> sensibilidade do leito ungueal, urticária, dor cutânea, reacção de fotossensibilidade, distúrbios de pigmentação, exantema com prurido, afecções cutâneas, hiper-hidrose, onicomadese, exantema eritematoso, exantema generalizado, dermatite, suores nocturnos, exantema máculo-papular, vitiligo, hipotricose, desconforto ungueal, prurido generalizado, exantema macular, exantema papular, lesões cutâneas, edema facial</p>
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<p><i>Muito frequentes:</i> artralgia, mialgia.</p> <p><i>Frequentes:</i> dor nas extremidades, ostealgia, lombalgia, câibras musculares, dores nos membros</p> <p><i>Pouco frequentes:</i> dor na parede torácica, fraqueza muscular, cervicalgia, dor nas virilhas, espasmos musculares, dos musculoesquelética, dor nos flancos, desconforto nos membros, fraqueza muscular</p>
Doenças renais e urinárias	<p><i>Pouco frequentes:</i> disúria, polaquiúria, hematúria, noctúria, poliúria, incontinência urinária</p>
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<p><i>Pouco frequentes:</i> dor mamária</p>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<p><i>Muito frequentes:</i> fadiga, astenia, pirexia.</p> <p><i>Frequentes:</i> edema periférico, inflamação das mucosas, dor, calafrios, edema, fraqueza, diminuição do desempenho, dor torácica, doença semelhante a gripe, mal-estar, letargia, hiperpirexia</p> <p><i>Pouco frequentes:</i> desconforto torácico, andar anormal, inchaço, reacção no local da injeção</p>
Exames complementares de diagnóstico	<p><i>Frequentes:</i> diminuição do peso, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, diminuição do hematócrito, diminuição na contagem de hemáceas, temperatura corporal aumentada, gama-glutamilttransferase aumentada, fosfatase alcalina sérica aumentada</p> <p><i>Pouco frequentes:</i> pressão arterial aumentada, aumento no peso, lactato desidrogenase sérica aumentada, creatinina sérica aumentada, glicémia aumentada, fósforo sérico aumentado, potássio sérico reduzido, bilirrubina aumentada</p>
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	<p><i>Pouco frequentes:</i> contusão</p> <p><i>Raros:</i> hipersensibilidade a radiações ("<i>radiation recall</i>"), pneumonite por radiação</p>

¹ A frequência de reacções de hipersensibilidade é calculada com base num caso claramente relacionado numa população de 789 doentes

Experiência pós-comercialização:

Foram verificadas paralisias dos pares cranianos, paresia das cordas vocais e notificações raras de reacções graves de hipersensibilidade durante a vigilância pós-introdução no mercado de Abraxane

Em alguns doentes anteriormente expostos a capecitabina, foram verificados casos de eritrodisestesia palmar-plantar como parte da vigilância continuada de Abraxane. Dado que estes acontecimentos foram notificados de forma voluntária durante a prática clínica, não é possível efectuarem-se estimativas reais de frequência e não foi estabelecida uma relação causal entre os acontecimentos.

4.9 Sobredosagem

Não se conhece um antídoto para a sobredosagem com paclitaxel. Na eventualidade de uma sobredosagem, o doente deve ser atentamente monitorizado. O tratamento deve ser dirigido às principais toxicidades previstas, que são a supressão de medula óssea, a mucosite e a neuropatia periférica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: taxanos, código ATC: L01CD01

O paclitaxel é um agente anti-microtúbulos que promove a reunião dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina e estabiliza os microtúbulos através da prevenção da despolimerização. Esta estabilidade resulta na inibição da reorganização dinâmica normal da rede de microtúbulos que é essencial para a interfase vital e as funções celulares mitóticas. Além disto, o paclitaxel induz conjuntos ou "feixes" anormais de microtúbulos ao longo do ciclo celular e fusos astrais múltiplos de microtúbulos durante a mitose.

Abraxane contém nanopartículas de paclitaxel-albumina humana sérica, nos casos em que o paclitaxel está presente num estado amorfo, não cristalino. A albumina é conhecida por mediar a transcitose endotelial dos constituintes do plasma e os estudos *in vitro* demonstraram que a presença de albumina aumenta o transporte de paclitaxel através das células endoteliais. Existe a hipótese de que este transporte transendotelial aumentado seja mediado pelo receptor gp-60 da albumina, e que haja acumulação de paclitaxel na área do tumor devido à proteína de ligação à albumina, SPARC ("secreted protein acidic rich in cysteine" - proteína ácida secretada rica em cisteína).

Carcinoma da mama:

Estão disponíveis dados de 106 doentes resultantes de dois estudos de rótulo aberto com um único braço, e de 454 doentes tratados num estudo comparativo de fase III, aleatório, para apoiar o uso de Abraxane no cancro da mama metastático. Estas informações são apresentadas abaixo.

Estudos de rótulo aberto, de braço isolado:

Num dos estudos, Abraxane foi administrado como perfusão de trinta minutos a uma dose de 175 mg/m² a 43 doentes com cancro da mama metastático. O segundo ensaio utilizou uma dose de 300 mg/m² como perfusão de trinta minutos em 63 doentes com cancro da mama metastático. Os doentes foram tratados sem pré-medicação de esteróides ou apoio G-CSF planeado. Os ciclos foram administrados a intervalos de três semanas. As taxas de resposta em todos os doentes foram de 39,5% (IC a 95%: 24,9% - 54,2%) e 47,6% (IC a 95%: 35,3% - 60,0%), respectivamente. O tempo mediano até à progressão da doença foi de 5,3 meses (175 mg/m²; IC a 95%: 4,6 – 6,2 meses) e 6,1 meses (300 mg/m²; IC a 95%: 4,2 – 9,8 meses).

Estudo comparativo aleatorizado:

Este estudo multicêntrico foi realizado em doentes com cancro da mama metastático, que foram tratados a cada três semanas com o agente único paclitaxel, quer como paclitaxel com base de solvente 175 mg/m² administrado sob a forma de perfusão de 3 horas com pré-medicação para evitar a

hipersensibilidade (N = 225), ou sob a forma de Abraxane 260 mg/m² administrado como perfusão de trinta minutos sem pré-medicação (N = 229).

Sessenta e quatro por cento dos doentes tinha desempenho comprometido (ECOG 1 ou 2) aquando da entrada no estudo; 79% apresentava metástases viscerais; e 76% apresentavam >3 locais de metástases. Catorze por cento dos doentes não tinham recebido quimioterapia anterior; 27% tinham recebido quimioterapia apenas no enquadramento adjuvante, 40% apenas no enquadramento metastásico, e 19% tanto nos enquadramentos metastásico e adjuvante. Cinquenta e nove por cento receberam o medicamento experimental como terapêutica de segunda linha ou superior. Setenta e sete por cento dos doentes tinham sido expostos anteriormente a antraciclina.

Os resultados para a taxa global de resposta e o tempo até à progressão da doença, bem como a sobrevivência sem progressão e a sobrevivência consoante os doentes estivessem a receber terapêutica de >1.^a linha, são apresentados abaixo.

Quadro 2: Resultados para a taxa global de resposta, tempo mediano até à progressão da doença e sobrevivência sem progressão, tal como avaliados pelo investigador

Variável de eficácia	Abraxane (260 mg/m ²)	Paclitaxel com base de solvente (175 mg/m ²)	valor de p
<i>Taxa de resposta [IC a 95%] (%)</i>			
Terapêutica >1 ^a linha	26,5 [18,98, 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54, 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Tempo mediano até à progressão da doença [IC a 95%] (semanas)</i>			
Terapêutica >1 ^a linha	20,9 [15,7, 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0, 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Mediana da sobrevivência sem progressão [IC a 95%] (semanas)</i>			
Terapêutica >1 ^a linha	20,6 [15,6, 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0, 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Sobrevivência [IC a 95%] (semanas)</i>			
Terapêutica >1 ^a linha	56,4 [45,1, 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0, 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Estes dados baseiam-se no Relatório do Estudo Clínico: CA012-0 Adenda, com data final (23 de Março de 2005)

^a Teste Chi quadrado

^b Teste Log rank

Foram avaliados aleatoriamente 229 doentes tratados com Abraxane na experiência clínica controlada, por razões de segurança. A neurotoxicidade para paclitaxel foi avaliada através da melhoria de um nível para doentes que experimentaram o nível 3 de neuropatia periférica em qualquer momento durante a terapia. O curso natural da neuropatia periférica para a resolução da linha de base não foi

avaliado e permanece desconhecido devido à toxicidade acumulada de Abraxane depois de >6 cursos de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de paclitaxel total após perfusões de 30 e 180 minutos de Abraxane a níveis de dosagem de 80 a 375 mg/m² foi determinada em estudos clínicos. A exposição ao paclitaxel (AUC) aumentou linearmente, de 2653 para 16736 ng.hr/ml após a administração de 80 a 300 mg/m².

Após a administração intravenosa de Abraxane a doentes com cancro da mama metastásico, na dose clínica recomendada de 260 mg/m², as concentrações plasmáticas de paclitaxel declinaram de forma multifásica. A média da C_{max} de paclitaxel, que ocorreu no final da perfusão, foi de 18,7 µg/ml. A média da depuração total foi de 15 l/hr/m². A semivida terminal foi de cerca de 27 horas. O volume médio de distribuição foi de 632 l/m²; o elevado volume de distribuição indica a extensa distribuição extravascular e/ou a ligação de paclitaxel aos tecidos.

Num estudo em doentes com tumores sólidos avançados, as características farmacocinéticas do paclitaxel após a administração intravenosa de Abraxane a 260 mg/m² ao longo de trinta minutos foram comparadas com as características após a administração de 175 mg/m² da injeção de paclitaxel com base de solvente, administrada ao longo de 3 horas. A depuração de paclitaxel com Abraxane foi mais elevada (43%) do que após a injeção de paclitaxel com base de solvente, e o respectivo volume de distribuição também foi mais elevado (53%). As diferenças na C_{max} e C_{max} corrigida para a dose reflectiram diferenças na dose total e na velocidade de perfusão. Não houve diferenças nas semividas terminais.

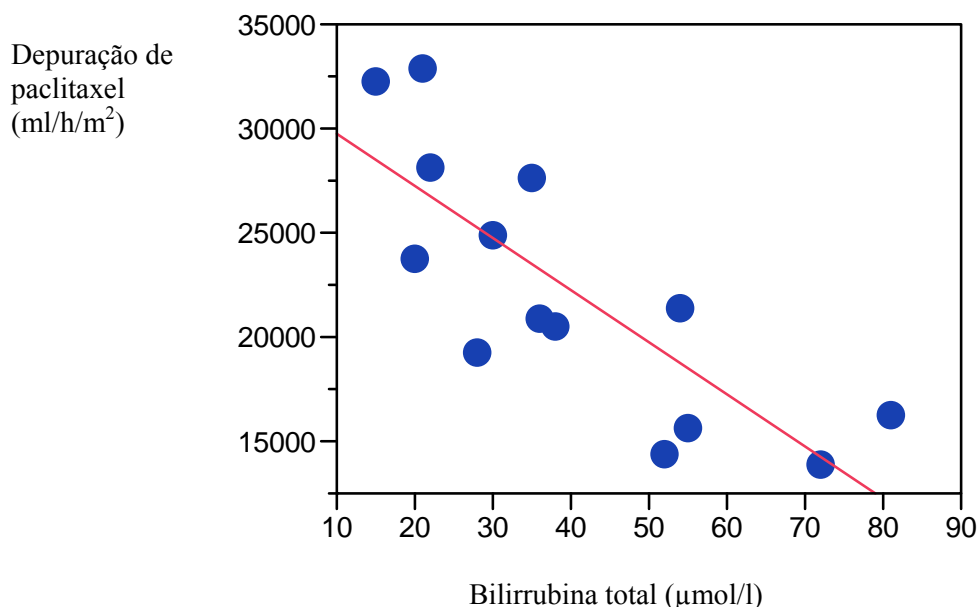
Num estudo de doses repetidas com 12 doentes que receberam Abraxane administrado por via intravenosa na dose aprovada, a variabilidade intra-doente na exposição sistémica ao paclitaxel (AUC_{inf}) foi de 19% (intervalo = 3,21%-27,70%). Não houve evidência de acumulação de paclitaxel com vários cursos de tratamento.

A ligação proteica do paclitaxel após a administração de Abraxane foi avaliada por ultra-filtração. A fracção livre de paclitaxel foi significativamente mais elevada com Abraxane (6,2%) do que com paclitaxel numa base de solvente (2,3%). Isto resultou numa exposição significativamente mais elevada ao paclitaxel não ligado com Abraxane do que com o paclitaxel numa base de solvente, ainda que a exposição total fosse comparável. Isto é possivelmente devido ao facto de o paclitaxel não ter sido captado nas micelas de Cremophor EL ao contrário do paclitaxel numa base de solvente. Com base na literatura publicada, os estudos *in vitro* da ligação de proteínas séricas humanas, (utilizando paclitaxel em concentrações de 6 µM) a presença de ranitidina, dexametasona, ou difenidramina não afectou a ligação proteica do paclitaxel.

Com base na literatura publicada, os estudos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos e lâminas de tecido mostram que paclitaxel é metabolizado primariamente em 6α-hidroxi-paclitaxel; e dois metabolitos de menor importância, 3'-p-hidroxi-paclitaxel e 6α-3'-p-dihidroxi-paclitaxel. A formação destes metabolitos hidroxilados é catalisada por CYP2C8, -3A4, e tanto por -2C8 como por -3A4, respectivamente.

O perfil farmacocinético de Abraxane administrado sob a forma de uma perfusão de 30 minutos foi avaliado em 15 de um total de 30 doentes com três níveis de compromisso hepático, com base nos níveis séricos da bilirrubina e das enzimas hepáticas. A Figura 1 apresenta a correlação entre a depuração de paclitaxel e a bilirrubina sanguínea total determinadas imediatamente antes da administração.

Figura 1 Correlação entre a depuração de paclitaxel e a bilirrubina sanguínea total



O efeito do compromisso renal sobre a disposição do paclitaxel não foi formalmente investigado.

Nos doentes com cancro da mama metastásico, após uma perfusão de trinta minutos de a 260 mg/m², o valor médio para a excreção urinária cumulativa da substância activa inalterada perfazia 4% da dose total administrada, com menos de 1% sob a forma dos metabolitos 6 α -hidroxipaclitaxel e 3'-*p*-hidroxipaclitaxel, indicando extensa depuração não renal. O paclitaxel é eliminado sobretudo através de metabolismo hepático e excreção biliar.

A farmacocinética do paclitaxel em doentes com idade superior a 65 anos parece comparável à de doentes com idade inferior a 65 anos. Contudo, está disponível pouca informação em doentes com mais de 75 anos, dado que apenas três doentes com mais de 75 anos foram incluídos na análise farmacocinética.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O potencial carcinogénico do paclitaxel não foi estudado. Contudo, com base na literatura publicada, paclitaxel é um agente potencialmente carcinogénico e genotóxico a doses clínicas, com base no seu mecanismo de acção farmacodinâmica. O paclitaxel mostrou ser clastogénico *in vitro* (aberrações cromossómicas em linfócitos humanos) e *in vivo* (teste de micronúcleo em ratinhos). O paclitaxel mostrou ser genotóxico *in vivo* (teste de micronúcleo em ratinhos), mas não induziu mutagenicidade no teste Ames ou no ensaio de mutações genéticas do ovário de hamster chinês / hipoxantina-guanina fosforibosil transferase (Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase, CHO/HGPRT).

O paclitaxel em doses abaixo da dose terapêutica em seres humanos esteve associado a baixa fertilidade e toxicidade fetal em ratos. Os estudos em animais mostraram efeitos tóxicos, não reversíveis, sobre os órgãos genitais masculinos e níveis de exposição clinicamente relevantes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Solução de albumina humana (contendo sódio, caprilato de sódio e N-acetil-DL-triptofanato).

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto com os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injectáveis não abertos: 3 anos

Estabilidade da suspensão reconstituída no frasco para injectáveis:

Após a primeira reconstituição, a suspensão deve ser colocada imediatamente num saco de perfusão. Contudo, a estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante oito horas a 2°C-8°C, na embalagem original e protegida pela luz solar intensa. Como alternativa, pode manter-se protegido da luz na sala limpa.

Estabilidade da suspensão reconstituída no saco de perfusão:

Após a reconstituição, a suspensão reconstituída no saco de perfusão deve ser imediatamente utilizada. Contudo, a estabilidade química e física foi demonstrada durante oito horas, a uma temperatura inferior a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos para injectáveis não abertos:

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Suspensão reconstituída:

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 50 ml (vidro de tipo 1) com uma rolha (borracha de butilo) e selo de segurança (alumínio), contendo 100 mg de paclitaxel.

Embalagem com um frasco para injectáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções de preparação e administração:

O paclitaxel é um produto anticanceroso citotóxico e, como acontece com outros compostos potencialmente citotóxicos, deve ter-se cuidado a manusear Abraxane. Recomenda-se o uso de luvas, óculos e vestuário de protecção. Caso a suspensão entre em contacto com a pele, lavar imediata e cuidadosamente com água e sabão. Caso a suspensão entre em contacto com as mucosas, estas devem ser enxaguadas cuidadosamente com água. Abraxane deve ser preparado e administrado exclusivamente por pessoal com formação apropriada no manuseamento de agentes citotóxicos. As funcionárias grávidas não devem manusear Abraxane.

Reconstituição e administração do produto:

Abraxane apresenta-se sob a forma de pó liofilizado esterilizado para reconstituição antes da utilização. Após a reconstituição, cada ml de suspensão contém 5 mg de paclitaxel.

Utilizando uma seringa esterilizada, injectar lentamente 20 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão num frasco para injectáveis de Abraxane durante pelo menos um minuto. A solução deve ser dirigida para a superfície interna do frasco para injectáveis. A solução não deve ser injectada directamente sobre o pó, dado que isto resultará na formação de espuma.

Assim que a adição estiver completa, deve deixar-se o frasco para injectáveis em posição vertical por um mínimo de cinco minutos para garantir a humedificação adequada do sólido. Depois, rodar suavemente e/ou inverter o frasco para injectáveis lentamente durante pelo menos dois minutos até à ressuspensão completa de todo o pó. Deve evitar-se a formação de espuma. Caso ocorra a formação de espuma ou aglomerados, deixar a solução em posição vertical durante pelo menos quinze minutos, até que a espuma desapareça.

A suspensão reconstituída deve ter um aspecto leitoso e homogéneo, sem precipitados visíveis. Caso sejam visíveis precipitados ou assentamento, o frasco para injectáveis deve ser suavemente invertido uma vez mais para garantir a ressuspensão completa antes da utilização. Poderá ocorrer algum assentamento da suspensão reconstituída. Assegurar a ressuspensão completa através de agitação ligeira antes da utilização.

Eliminar a suspensão reconstituída caso se observem precipitados.

Calcular o volume exacto total para administração da suspensão de 5 mg/ml necessária para o doente e injectar a quantidade apropriada de Abraxane reconstituído num saco de tipo IV vazio, esterilizado, em PVC ou não PVC. Não é necessário o uso de recipientes especializados para a solução ou de conjuntos de administração isentos de DEHP para a preparação ou administração de perfusões de Abraxane. Não devem utilizar-se filtros incorporados.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Abraxis BioScience Limited
Rosanne House,
Parkway,
Welwyn Garden City,
Herts, AL8 6HG
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/428/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

11 de Janeiro de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Catalent UK Packaging Ltd.
Lancaster Way
Wingates Industrial Park
Westhoughton BL5 3XX
Reino Unido

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável

• **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de farmacovigilância

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, tal como descrito na versão 4.0 apresentada no módulo 1.8.1. do Pedido de Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 5 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no módulo 1.8.2. do Pedido de Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetida ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser apresentado um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de sessenta dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da EMEA.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Abraxane 5 mg/ml pó para suspensão para perfusão

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis contém 100 mg de paclitaxel (sob a forma de paclitaxel-albumina).

Após a reconstituição, cada ml de suspensão contém 5 mg de paclitaxel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Solução de albumina humana (contendo sódio, caprilato de sódio e N-acetil-DL-triptofanato).

Contém sódio, ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão para perfusão.

Um frasco para injectáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Abraxane não deve ser substituído por ou utilizado com outras formulações de paclitaxel

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Frascos para injectáveis não abertos: manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após a primeira reconstituição: oito horas num frigorífico no frasco para injectáveis quando guardado na embalagem exterior, com vista a proteger da luz.

Num saco de perfusão: até oito horas inferior a 25°C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Abraxis BioScience Limited
Rosanne House,
Parkway,
Welwyn Garden City,
Herts, AL8 6HG
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/428/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco para injectáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO

Abraxane 5 mg/ml pó para suspensão para perfusão

paclitaxel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis contém 100 mg de paclitaxel (sob a forma de paclitaxel-albumina).

Após a reconstituição, cada ml de suspensão contém 5 mg de paclitaxel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Solução de albumina humana (contendo sódio, caprilato de sódio e N-acetil-DL-triptofanato).

Contém sódio, ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão para perfusão.

Um frasco para injectáveis de 100 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Frascos para injectáveis não abertos: manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Abraxis BioScience Limited
Rosanne House,
Parkway,
Welwyn Garden City,
Herts, AL8 6HG
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/428/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Abraxane 5 mg/ml pó para suspensão para perfusão

paclitaxel

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

Neste folheto:

1. O que é Abraxane e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Abraxane
3. Como utilizar Abraxane
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Abraxane
6. Outras informações

1. O QUE É ABRAXANE E PARA QUE É UTILIZADO

Abraxane é um medicamento que contém paclitaxel-albumina. A albumina é uma parte do sangue humano. O paclitaxel pertence a um grupo de medicamentos chamados taxanos, utilizados no tratamento do cancro.

Abraxane é utilizado no tratamento do cancro da mama quando outras terapias que tenha experimentado não tenham resultado e se não puder adaptar-se aos tratamentos que contém antraciclina.

2. ANTES DE UTILIZAR ABRAXANE

Não utilize Abraxane

- se tiver alergia (hipersensibilidade) ao paclitaxel ou a qualquer outro componente de Abraxane;
- se estiver a amamentar;
- se tiver uma contagem baixa de glóbulos brancos (contagens de neutrófilos na situação de referência $<1,5 \times 10^9/l$ - o seu médico irá aconselhá-lo relativamente a este aspecto).

Tome especial cuidado com Abraxane

- se tiver dificuldades na função renal;
- se tiver dormência, formigueiro, sensação de picadas, sensibilidade ao toque ou fraqueza muscular;
- se tiver problemas graves de fígado;
- se tiver problemas cardíacos.

Se apresentar algum destes quadros clínicos, o seu médico poderá pretender interromper o tratamento ou reduzir a dose.

Ao tomar Abraxane com outros medicamentos

Informe ao seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, dado que estes podem interagir com Abraxane.

Ao utilizar Abraxane com alimentos ou bebidas

Abraxane não é afectado por alimentos e bebidas.

Gravidez e aleitamento

O paclitaxel poderá provocar graves anomalias congénitas em caso de administração durante a gravidez.

As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante e até um mês após o tratamento com Abraxane. Os doentes do sexo masculino são aconselhados a não conceber um filho durante e até seis meses após o tratamento, e deverão procurar aconselhamento acerca da conservação do esperma antes do tratamento, por causa da possibilidade de infertilidade irreversível devida à terapêutica com Abraxane.

Desconhece-se se paclitaxel passa para o leite materno. Dada a possibilidade de lesões para o bebé, deve interromper-se o aleitamento durante o tratamento.

Aconselhe-se com o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Abraxane pode provocar efeitos secundários como cansaço (muito frequente) e tonturas (frequente), que poderão afectar a sua capacidade de conduzir veículos e utilizar maquinaria. Caso tenha estes sintomas, não conduza veículos nem opere maquinaria até que os sintomas tenham passado completamente.

Caso lhe sejam administrados outros medicamentos como parte do seu tratamento, deve aconselhar-se junto do seu médico no que respeita à condução de veículos e utilização de máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Abraxane

Este medicamento contém cerca de 425 mg de sódio por dose. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com uma ingestão controlada de sódio.

3. COMO UTILIZAR ABRAXANE

Abraxane ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro, por meio de um soro intravenoso. A dose que recebe é baseada na sua área de superfície corporal e nos resultados das análises ao sangue. A dose habitual é de 260 mg/m² de área de superfície corporal.

Com que frequência irei receber Abraxane?

Abraxane é habitualmente administrado a cada três semanas.

Por quanto tempo vou receber o gotejamento intravenoso?

Abraxane é administrado ao longo de um período de trinta minutos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Abraxane pode causar efeitos secundários. No entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência dos efeitos secundários abaixo indicados é definida de acordo com a seguinte convenção:
muito frequentes (afectam mais de 1 utilizador em cada 10)
frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100)
pouco frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)
raros (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000)
muito raros (afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000)
desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Os efeitos secundários muito frequentes são:

- Perda de cabelo
- Diminuição anormal do número de neutrófilos do sangue
- Diminuição do número de glóbulos brancos no sangue
- Deficiência de glóbulos vermelhos
- Redução no número de linfócitos no sangue
- Redução do número de plaquetas no sangue
- Efeito sobre os nervos periféricos (dor e dormência)
- Dor numa ou mais articulações
- Dores musculares
- Náuseas, diarreia, prisão de ventre, feridas na boca, perda de apetite
- Vômitos
- Fraqueza e cansaço, febre

Os efeitos secundários comuns são:

- Comichão, pele seca, problemas nas unhas
- Infecção, febre com diminuição do número de neutrófilos no sangue, rubor
- Dor de garganta, no peito ou abdominal, dores de cabeça
- Indigestão, desconforto abdominal
- Dificuldade em respirar
- Desidratação, perturbações do paladar, perda de peso, hipocaliemia
- Dor nas extremidades, costas ou membros, dor nos ossos, câibras musculares
- Tonturas, diminuição da coordenação muscular ou dificuldade em ler, aumento ou diminuição da produção de lágrimas, perda de pestanas
- Alterações na frequência ou ritmo cardíaco
- Inchaço das mucosas e dos tecidos moles, inflamação da boca ou da língua, aftas na boca
- Problemas de sono, depressão, ansiedade
- Aumento dos valores das provas da função hepática

Os efeitos secundários raros são:

- pressão arterial aumentada, aumento no peso, aumento de lactato no sangue, diminuição da função renal, glicémia aumentada, fósforo sérico aumentado, potássio sérico reduzido
- perturbação dos nervos, diminuição ou falta de reflexos, movimentos involuntários, dores num nervo, perda de um sentido, enfraquecimento, tonturas ao ficar de pé, entorpecimento doloroso ou formigueiro, tremor
- olhos irritados, dor nos olhos, olhos vermelhos, comichão nos olhos, visão dupla ou desfocada, visão reduzida ou ver luzes a piscarem
- dor de ouvidos, zumbido nos ouvidos
- tossir com flegma, falta de ar ao caminhar ou subir escadas, nariz entupido, nariz a pingar ou nariz seco, diminuição do som da respiração, líquido no pulmão, perda de voz, dificuldade em respirar, coágulo de sangue nos pulmões

- dificuldade em engolir, em beber bebidas com gás, boca seca, fezes líquidas, azia, cãibra no estômago, dor nas gengivas ou boca inflamada, sangramento rectal
- dor ao urinar, urinar com frequência, sangue na urina, incapacidade em segurar a urina
- dor nas unhas; desconforto nas unhas, perda das unhas; urticária; dor na pele; pele vermelha da luz solar, descoloração da pele, irritação vermelha, comichão, aumento da transpiração, suores nocturnos, zonas brancas na pele, menos cabelo, urticária generalizada, feridas, cara inchada
- diminuição de fósforo sérico, retenção de líquidos, albumina baixa no sangue, aumento da sede, diminuição de cálcio no sangue, glicémia reduzida no sangue, potássio sérico reduzido
- aftas, dor e inchaço no nariz e garganta, infecções na pele, infecção nos pulmões, infecção devido a linha do cateter, infecção, vermelhidão ou inchaço do lado onde a agulha foi espetada no corpo
- hematomas
- dor do lado do tumor, morte do tumor
- tensão arterial reduzida, tensão arterial reduzida ao ficar de pé, mãos e pés frios
- dor no peito ou opressão, dificuldade em andar, inchaço
- reacção alérgica
- função do fígado reduzida, aumento do tamanho do fígado
- dor no seio
- insónia

Os efeitos secundários raros (verificados em, pelo menos, um em dez mil doentes) são:

- infecção pulmonar
- reacção na pele por outro agente seguido de radiação
- coágulo do sangue
- pulso muito lento, ataque cardíaco

Se algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

5. COMO CONSERVAR ABRAXANE

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Abraxane após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injectáveis, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injectáveis não abertos: O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Manter o recipiente dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após a primeira reconstituição, a suspensão deve ser utilizada de imediato. Se não for utilizada de imediato, a suspensão poderá ser armazenada num frigorífico (2°C-8°C) até oito horas no frasco para injectáveis quando guardado na embalagem exterior, de modo a proteger da luz.

A suspensão reconstituída no gotejamento intravenoso pode ser guardada durante até oito horas a uma temperatura inferior a 25°C.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Abraxane

- A substância activa é o paclitaxel. Cada frasco para injectáveis contém 100 mg de paclitaxel (sob a forma de paclitaxel-albumina).
- Após a reconstituição, cada ml de suspensão contém 5 mg de paclitaxel.

- O outro componente é a albumina humana (que contém sódio, caprilato de sódio e N-acetil-DL-triptofanato).

Qual o aspecto de Abraxane e conteúdo da embalagem

Abraxane é um pó branco a amarelo para suspensão para perfusão, disponível em frascos para injectáveis de vidro, contendo 100 mg de paclitaxel. Cada embalagem contém 1 frasco para injectáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Abraxis BioScience Limited
Rosanne House,
Parkway,
Welwyn Garden City,
Herts, AL8 6HG
Reino Unido

+44 (0) 207 081 0850

Fabricante

Catalent UK Packaging Ltd
Lancaster Way
Wingates Industrial Park
Westhoughton
BL5 3XX
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização, manuseamento e eliminação

Precauções de preparação e administração

O paclitaxel é um produto anticanceroso citotóxico e, como acontece com outros compostos potencialmente citotóxicos, deve ter-se cuidado a manusear Abraxane. Devem ser usadas luvas, óculos protectores e roupa de protecção. Caso a suspensão de Abraxane entre em contacto com a pele, lavar imediata e cuidadosamente com água e sabão. Caso Abraxane entre em contacto com as mucosas, estas devem ser enxaguadas cuidadosamente com água. Abraxane deve ser preparado e administrado exclusivamente por pessoal com formação apropriada no manuseamento de agentes citotóxicos. As funcionárias grávidas não devem manusear Abraxane.

Reconstituição do produto e administração

Abraxane deve ser administrado sob a supervisão de um oncologista qualificado, em unidades especializadas na administração de agentes citotóxicos.

Abraxane apresenta-se sob a forma de pó liofilizado esterilizado para reconstituição antes da utilização. Após a reconstituição, cada ml de suspensão contém 5 mg de paclitaxel.

Utilizando uma seringa esterilizada, injectar lentamente 20 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão num frasco para injectáveis de Abraxane durante pelo menos um minuto. A solução deve ser dirigida para a superfície interna do frasco para injectáveis. A solução não deve ser injectada directamente sobre o pó, dado que tal resultará na formação de espuma.

Assim que a adição estiver completa, o frasco para injectáveis deve deixar-se em posição vertical por um mínimo de cinco minutos para garantir a humedificação adequada do sólido. Depois, rodar suavemente e/ou inverter o frasco para injectáveis lentamente durante pelo menos dois minutos até à ressuspensão completa de todo o pó. Deve evitar-se a formação de espuma. Caso ocorra a formação de espuma ou aglomerados, deixar a solução em posição vertical durante pelo menos quinze minutos, até que a espuma desapareça.

A suspensão reconstituída deve ter um aspecto leitoso e homogéneo, sem precipitados visíveis. Caso sejam visíveis precipitados ou assentamento, o frasco para injectáveis deve ser suavemente invertido uma vez mais para garantir a ressuspensão completa antes da utilização. Poderá ocorrer algum assentamento da suspensão reconstituída. Deve assegurar-se uma resuspensão completa através da agitação suave do frasco para injectáveis antes da utilização.

Caso se verifiquem precipitados, a suspensão reconstituída deve ser deitada fora.

Calcular o volume exacto total para administração da suspensão de 5 mg/ml necessária para o doente e injectar a quantidade apropriada de Abraxane reconstituído num saco de tipo IV vazio, esterilizado, em policloreto de vinilo (PVC). Não é necessário o uso de recipientes especializados para a solução ou de conjuntos de administração isentos de DEHP para a preparação ou administração de perfusões de Abraxane. Não devem utilizar-se filtros incorporados.

Os medicamentos de administração parentérica devem ser inspeccionados visualmente para verificar a existência de matéria particulada e descoloração antes da administração sempre que a solução e o recipiente o permitam.

Os produtos não utilizados ou material residual devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

Estabilidade

Antes da abertura, os frascos para injectáveis de Abraxane são estáveis até à data indicada na embalagem, quando conservados na embalagem original, de modo a proteger da luz. Nem a congelação nem a refrigeração afectam adversamente a estabilidade do produto. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Estabilidade da suspensão reconstituída no frasco para injectáveis

Após a primeira reconstituição, a suspensão deve ser colocada imediatamente num saco de perfusão. Contudo, a estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante oito horas a 2°C-8°C, na embalagem original e protegida pela luz solar intensa.

Estabilidade da suspensão reconstituída no saco de perfusão

Após a reconstituição, a suspensão reconstituída no saco de perfusão deve ser imediatamente utilizada. Contudo, a estabilidade química e física foi demonstrada durante oito horas, a uma temperatura inferior a 25°C.