

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abraxane 5 mg/ml di polvere per sospensione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

### Eccipienti con effetti noti

Ogni ml di concentrato contiene 0,183 mmol di sodio, equivalenti a 4,2 mg di sodio.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione per infusione.

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

La polvere è di colore da bianco a giallo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

### Posologia

#### Tumore della mammella

La dose raccomandata di Abraxane è di 260 mg/m<sup>2</sup> da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane.

#### *Aggiustamento della dose durante il trattamento del tumore della mammella*

Nei pazienti che presentano grave neutropenia (conta dei neutrofili <500 cellule/mm<sup>3</sup> per una settimana o più) o grave neuropatia sensoriale durante la terapia con Abraxane, la dose dovrà essere ridotta a 220 mg/m<sup>2</sup> nei cicli successivi. Nel caso si ripresentino grave neutropenia o neuropatia sensoriale, la dose dovrà essere ulteriormente ridotta a 180 mg/m<sup>2</sup>. Abraxane non deve essere

somministrato finché la conta dei neutrofili non ritorna a valori superiori a 1.500 cellule/mm<sup>3</sup>. Per la neuropatia sensoriale di grado 3, sospendere il trattamento fino al ritorno al grado 1 o 2, e in seguito ridurre la dose per tutti i cicli successivi.

#### Adenocarcinoma pancreatico

La dose raccomandata di Abraxane in associazione con gemcitabina è di 125 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni. La dose raccomandata concomitante di gemcitabina è di 1.000 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti immediatamente dopo aver completato la somministrazione di Abraxane, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni.

*Aggiustamento della dose durante il trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico*

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

Livello della dose	Dose di Abraxane (mg/m <sup>2</sup> )	Dose di gemcitabina (mg/m <sup>2</sup> )
Dose completa	125	1.000
1 <sup>a</sup> riduzione del livello della dose	100	800
2 <sup>a</sup> riduzione del livello della dose	75	600
Se è necessaria un'ulteriore riduzione della dose	Interrompere il trattamento	Interrompere il trattamento

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

Giorno del ciclo	Conta ANC (cellule/mm <sup>3</sup> )		Conta piastrinica (cellule/mm <sup>3</sup> )	Dose di Abraxane	Dose di gemcitabina
<b>Giorno 1</b>	< 1.500	OPPURE	< 100.000	Ritardare la somministrazione fino al recupero	
<b>Giorno 8</b>	≥ 500 ma < 1.000	OPPURE	≥ 50.000 ma < 75.000	Ridurre le dosi di 1 livello	
	< 500	OPPURE	< 50.000	Sospendere la somministrazione	
<b>Giorno 15: Se le dosi del giorno 8 sono state somministrate senza modifiche:</b>					
<b>Giorno 15</b>	≥ 500 ma < 1.000	OPPURE	≥ 50.000 ma < 75.000	Trattare con il livello di dose del giorno 8 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 1 livello rispetto alle dosi del giorno 8	
	< 500	OPPURE	< 50.000	Sospendere la somministrazione	
<b>Giorno 15: Se le dosi del giorno 8 sono state ridotte:</b>					
<b>Giorno 15</b>	≥ 1.000	E	≥ 75.000	Ritornare ai livelli di dose del giorno 1 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Trattare con le stesse dosi del giorno 8	
	≥ 500 ma < 1.000	OPPURE	≥ 50.000 ma < 75.000	Trattare con il livello di dose del giorno 8 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 1 livello rispetto alle dosi del giorno 8	
	< 500	OPPURE	< 50.000	Sospendere la somministrazione	
<b>Giorno 15: Se le dosi del giorno 8 sono state sospese:</b>					
<b>Giorno 15</b>	≥ 1.000	E	≥ 75.000	Ritornare ai livelli di dose del	

				giorno 1 e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 1 livello rispetto alle dosi del giorno 1
	$\geq 500$ ma < 1.000	OPPURE	$\geq 50.000$ ma < 75.000	Ridurre le dosi di 1 livello e a seguire somministrare fattori di crescita dei WBC OPPURE Ridurre le dosi di 2 livelli rispetto alle dosi del giorno 1
	< 500	OPPURE	< 50.000	Sospendere la somministrazione

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

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

Reazione avversa al farmaco (ADR)	Dose di Abraxane	Dose di gemcitabina
<b>Neutropenia febbrile:</b> grado 3 o 4	Sospendere la somministrazione fino alla scomparsa della febbre e a ANC $\geq 1.500$ ; riprendere la dose al livello successivo più basso <sup>a</sup>	
<b>Neuropatia periferica:</b> grado 3 o 4	Sospendere la somministrazione fino al miglioramento a $\leq$ grado 1; riprendere la dose al livello successivo più basso <sup>a</sup>	Trattare con la stessa dose
<b>Tossicità cutanea:</b> grado 2 o 3	Ridurre la dose al livello successivo più basso <sup>a</sup> ; sospendere il trattamento se l'ADR persiste	
<b>Tossicità gastrointestinale:</b> mucosite o diarrea di grado 3	Sospendere la somministrazione fino al miglioramento a $\leq$ grado 1; riprendere la dose al livello successivo più basso <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Vedere la tabella 1 per le riduzioni dei livelli della dose

**Tumore del polmone non a piccole cellule:**

La dose raccomandata di Abraxane è di 100 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti, nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 21 giorni. La dose raccomandata di carboplatino è AUC = 6 mg•min/ml, da somministrare solo il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni, iniziando non appena terminata la somministrazione di Abraxane.

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

Abraxane non deve essere somministrato il giorno 1 del ciclo finché la conta assoluta dei neutrofili (ANC) non sia  $\geq 1500$  cellule/mm<sup>3</sup> e la conta piastrinica non sia  $\geq 100.000$  cellule/mm<sup>3</sup>. Per ogni dose settimanale successiva di Abraxane, i pazienti devono avere una ANC  $\geq 500$  cellule/mm<sup>3</sup> e una conta piastrinica  $> 50.000$  cellule/mm<sup>3</sup>; in caso contrario la dose deve essere sospesa fino al recupero di tali valori. Quando i valori tornano a tali livelli, riprendere la somministrazione la settimana successiva secondo i criteri indicati nella Tabella 4. Ridurre la dose successiva solo se i criteri della Tabella 4 vengono soddisfatti.

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

Tossicità ematologica	Insorgenza	Dose di Abraxane (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Dose di carboplatino (AUC mg•min/ml) <sup>1</sup>

ANC al nadir < 500/mm <sup>3</sup> con febbre neutropenica > 38 °C OPPURE Rinvio del ciclo successivo a causa di neutropenia <sup>2</sup> persistente (ANC al nadir < 1500/mm <sup>3</sup> ) OPPURE ANC al nadir < 500/mm <sup>3</sup> per > 1 settimana	Prima	75	4,5
	Seconda	50	3,0
	Terza	Interrompere il trattamento	
Piastrine al nadir < 50.000/mm <sup>3</sup>	Prima	75	4,5
	Seconda	Interrompere il trattamento	

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

<sup>2</sup> Per un massimo di 7 giorni dopo la dose programmata del giorno 1 del ciclo successivo

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

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

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

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

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

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

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

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

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

#### *Pazienti con insufficienza renale*

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

#### *Pazienti anziani*

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

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

Dei 421 pazienti con adenocarcinoma pancreatico trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina in uno studio randomizzato, il 41% aveva un'età uguale o superiore a 65 anni e il 10% aveva un'età uguale o superiore a 75 anni. Nei pazienti di età uguale o superiore a 75 anni trattati con Abraxane e gemcitabina, si è registrata una maggiore incidenza di reazioni avverse serie e di reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). I pazienti con adenocarcinoma pancreatico di età uguale o superiore a 75 anni devono essere valutati attentamente prima di prendere in considerazione il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

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

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Abraxane nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Abraxane nella popolazione pediatrica per l'indicazione del tumore metastatico della mammella, adenocarcinoma pancreatico o tumore del polmone non a piccole cellule.

#### Modo di somministrazione

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

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

### 4.3 Controindicazioni

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

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti con un valore iniziale di conta dei neutrofili  $<1.500$  cellule/mm<sup>3</sup>.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

#### Ipersensibilità

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

#### Ematologia

La soppressione del midollo osseo (principalmente neutropenia) è frequente in seguito a terapia con Abraxane. La neutropenia è correlata alla dose ed è una forma di tossicità limitante della dose. Durante la terapia con Abraxane si dovranno eseguire frequenti controlli della conta emocromocitometrica. Il paziente non deve essere nuovamente sottoposto a cicli successivi di Abraxane fino a quando i neutrofili non tornano a livelli di  $>1.500$  cellule/mm<sup>3</sup> e le piastrine a livelli di  $>100.000$  cellule/mm<sup>3</sup> (vedere paragrafo 4.2).

#### Neuropatia

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

#### Sepsi

La sepsi è stata osservata con un'incidenza del 5% nei pazienti con o senza neutropenia, trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina. Le complicanze dovute al preesistente tumore del pancreas, in particolare ostruzione biliare o presenza di stent biliare, sono state identificate come importanti fattori coinvolti. Se un paziente ha la febbre (indipendentemente dalla conta dei neutrofili), iniziare il trattamento con antibiotici ad ampio spettro. In caso di neutropenia febbrile, sospendere Abraxane e gemcitabina fino alla scomparsa della febbre e a un ANC  $\geq 1.500$  cellule/mm<sup>3</sup>, poi riprendere il trattamento a livelli della dose ridotti (vedere paragrafo 4.2).

#### Polmonite

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

### Insufficienza epatica

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

Abraxane non è raccomandato nei pazienti con bilirubina totale > 5 x ULN o AST > 10 x ULN). Inoltre, Abraxane non è raccomandato nei pazienti affetti da adenocarcinoma metastatico del pancreas con insufficienza epatica da moderata a grave (bilirubina totale > 1,5 x ULN e AST ≤ 10 x ULN) (vedere paragrafo 5.2).

### Cardiotossicità

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

### Metastasi del SNC

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

### Sintomi gastrointestinali

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

### Pazienti di età uguale o superiore a 75 anni

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

### Altro

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

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

### Eccipienti

In forma ricostituita, ogni ml di Abraxane concentrato contiene 0,183 mmol di sodio, equivalenti a 4,2 mg di sodio. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne potenzialmente fertili devono usare misure contraccettive efficaci durante la terapia con Abraxane e fino a un mese dopo la sospensione della terapia. Per i pazienti di sesso maschile sottoposti a terapia con Abraxane si consiglia di non concepire figli durante la terapia e per sei mesi dopo la sospensione della stessa.

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

Non è noto se paclitaxel sia escreto nel latte materno. Data la possibilità di gravi effetti indesiderati che potrebbero verificarsi nei lattanti, Abraxane è controindicato durante l'allattamento. La nutrizione con latte materno dovrà quindi essere sospesa per tutta la durata della terapia.

##### Fertilità

Abraxane è risultato essere causa di infertilità nei ratti maschi (vedere paragrafo 5.3). Si consiglia ai pazienti di sesso maschile di informarsi sulla conservazione del seme prima del trattamento, in quanto la terapia con Abraxane potrebbe causare infertilità permanente.

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

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

La frequenza delle reazioni avverse associate alla somministrazione di Abraxane è elencata nella tabella 6 (Abraxane in monoterapia), nella tabella 7 (Abraxane in associazione con gemcitabina) e nella tabella 9 (Abraxane in associazione con carboplatino).

La frequenza è definita come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

### Tumore della mammella (Abraxane somministrato in monoterapia)

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 6 sono elencate le reazioni avverse associate alla somministrazione di Abraxane e manifestate dai pazienti inclusi negli studi in cui Abraxane è stato somministrato in monoterapia per ogni dosaggio e per ogni indicazione (N = 789).

**Tabella 6: Reazioni avverse segnalate con Abraxane in monoterapia negli studi clinici per ciascun dosaggio**

Infezioni ed infestazioni	<i>Comune:</i> infezione, infezione delle vie urinarie, follicolite, infezione delle vie respiratorie superiori, candidiasi, sinusite <i>Non comune:</i> candidiasi orale, nasofaringite, cellulite, herpes simplex, infezioni virali, polmonite, infezioni da catetere, infezioni fungine, herpes zoster, infezioni al sito d'iniezione, sepsi <sup>2</sup> , sepsi neutropenica <sup>2</sup>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	<i>Non comune:</i> dolore metastatico, necrosi tumorale
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Molto comune:</i> neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia, mielosoppressione <i>Comune:</i> neutropenia febbrile <i>Raro:</i> pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune</i> <sup>1</sup> : ipersensibilità <i>Raro:</i> ipersensibilità grave
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Molto comune:</i> anoressia <i>Comune:</i> disidratazione, diminuzione dell'appetito, ipocaliemia <i>Non comune:</i> ipofosfatemia, ritenzione di liquidi, ipoalbuminemia, polidipsia, iperglicemia, ipocalcemia, ipoglicemia, iponatremia
Disturbi psichiatrici	<i>Comune:</i> insonnia, depressione, ansia <i>Non comune:</i> irrequietezza

Patologie del sistema nervoso	<p><i>Molto comune:</i> neuropatia periferica, neuropatia, ipoestesia, parestesia.</p> <p><i>Comune:</i> neuropatia sensoriale periferica, cefalea, disgeusia, capogiro, neuropatia motoria periferica, atassia, disturbi sensoriali, sonnolenza</p> <p><i>Non comune:</i> polineuropatia, areflessia, discinesia, iporeflessia, nevralgia, perdita sensoriale, sincope, capogiro posturale, dolore neuropatico, tremore</p>
Patologie dell'occhio	<p><i>Comune:</i> aumento della lacrimazione, offuscamento della vista, secchezza oculare, cheratocongiuntivite secca, madarosi</p> <p><i>Non comune:</i> irritazione oculare, dolore oculare, anomalie della vista, ridotta acuità visiva, congiuntivite, disturbi della vista, prurito oculare, cheratite</p> <p><i>Raro:</i> edema maculare cistoide<sup>2</sup></p>
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<p><i>Comune:</i> vertigini</p> <p><i>Non comune:</i> dolore auricolare, acufene</p>
Patologie cardiache	<p><i>Comune:</i> tachicardia, aritmia, tachicardia sopraventricolare</p> <p><i>Raro:</i> bradicardia, arresto cardiaco, disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrioventricolare<sup>2</sup></p>
Patologie vascolari	<p><i>Comune:</i> flushing, vampate di calore, ipertensione, linfoedema</p> <p><i>Non comune:</i> ipotensione, freddo periferico, ipotensione ortostatica</p> <p><i>Raro:</i> trombosi</p>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p><i>Comune:</i> polmonite interstiziale<sup>3</sup>, dispnea, epistassi, dolore faringo-laringeo, tosse, rinite, rinorrea</p> <p><i>Non comune:</i> tosse produttiva, dispnea da sforzo, congestione sinusale, diminuzione dei suoni respiratori, effusione pleurica, rinite allergica, raucedine, congestione nasale, secchezza nasale, respirazione stertorosa, emboli polmonari, tromboembolia polmonare</p>
Patologie gastrointestinali	<p><i>Molto comune:</i> nausea, diarrea, vomito, stitichezza, stomatite</p> <p><i>Comune:</i> dolori addominali, distensione addominale, dolore nella parte superiore dell'addome, dispepsia, malattia del reflusso gastroesofageo, ipoestesia orale</p> <p><i>Non comune:</i> disfagia, flatulenza, glossodinia, secchezza della bocca, dolore gengivale, feci molli, esofagite, dolore della parte inferiore dell'addome, ulcere del cavo orale, dolore del cavo orale, emorragia rettale</p>

Patologie epatobiliari	<i>Non comune:</i> epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<p><i>Molto comune:</i> alopecia, rash</p> <p><i>Comune:</i> alterazioni delle unghie, prurito, secchezza cutanea, eritema, pigmentazione/alterata colorazione delle unghie, iperpigmentazione cutanea, onicolisi, alterazioni delle unghie</p> <p><i>Non comune:</i> sensibilità dolorosa del letto dell'unghia, orticaria, dolore cutaneo, reazione di fotosensibilità, disturbi della pigmentazione, eruzione pruriginosa, disturbi cutanei, iperidrosi, onicomadesi, eruzione eritematosa, eruzione generalizzata, dermatite, sudorazione notturna, eruzione maculopapulare, vitiligine, ipotricosi, dolenzia delle unghie, prurito generalizzato, eruzione maculare, eruzione papulare, lesioni cutanee, gonfiore facciale</p> <p><i>Molto raro:</i> sindrome di Stevens-Johnson<sup>2</sup>, necrolisi epidermica tossica<sup>2</sup></p>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<p><i>Molto comune:</i> artralgia, mialgia</p> <p><i>Comune:</i> dolore alle estremità, dolore osseo, dolore alla schiena, crampi muscolari, dolori agli arti</p> <p><i>Non comune:</i> dolore alla parete toracica, debolezza muscolare, dolore al collo, dolore inguinale, spasmi muscolari, dolore muscoloscheletrico, dolore a un fianco, dolenzia a un arto, debolezza dei muscoli</p>
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune:</i> disuria, pollachiuria, ematuria, nicturia, poliuria, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<i>Non comune:</i> dolore mammario
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<p><i>Molto comune:</i> spossatezza, astenia, piressia</p> <p><i>Comune:</i> edema periferico, infiammazione delle mucose, dolore, rigidità, edema, debolezza, diminuzione delle prestazioni fisiche, dolore toracico, sintomi influenzali, malessere, letargia, iperpiressia</p> <p><i>Non comune:</i> dolenzia toracica, andatura anomala, gonfiore, reazione nel sito dell'iniezione</p> <p><i>Raro:</i> stravasato</p>
Esami diagnostici	<p><i>Comune:</i> perdita di peso, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, diminuzione dell'ematocrito, diminuzione degli eritrociti, aumento della temperatura corporea, aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue</p> <p><i>Non comune:</i> aumento della pressione arteriosa, aumento di peso, aumento della lattato deidrogenasi nel sangue, aumento della creatininemia, glicemia, fosforemia, diminuzione della potassiemia, aumento della bilirubina</p>
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	<p><i>Non comune:</i> contusioni</p> <p><i>Raro:</i> fenomeno detto radiation recall, polmonite da radiazioni</p>

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dizionario medico per le attività di regolamentazione)

SMQ = Standardized MedDra Query (quesiti standardizzati MedDRA, gruppo di diversi termini preferiti MedDRA per rendere un concetto medico).

<sup>1</sup> La frequenza delle reazioni di ipersensibilità è calcolata in base ad un caso decisamente correlato in una popolazione di 789 pazienti.

<sup>2</sup> Come segnalato nel monitoraggio post commercializzazione di Abraxane.

<sup>3</sup> La frequenza della polmonite è calcolata combinando i dati su 1310 pazienti in studi clinici, trattati con Abraxane in monoterapia per tumore della mammella e per altre indicazioni che utilizzano l'SMQ MedDRA Malattia polmonare interstiziale. Vedere paragrafo 4.4.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono indicate di seguito le reazioni avverse più comuni e clinicamente rilevanti relative a 229 pazienti con tumore metastatico della mammella trattati con 260 mg/m<sup>2</sup> di Abraxane una volta ogni tre settimane nello studio clinico pivotal di fase III.

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

La forma di tossicità ematologica più frequente è risultata essere la neutropenia (riportata nel 79% dei pazienti), peraltro rapidamente reversibile e correlata al dosaggio; la leucopenia è stata riscontrata nel 71% dei pazienti. Una neutropenia di grado 4 (<500 cellule/mm<sup>3</sup>) si è verificata nel 9% dei pazienti trattati con Abraxane. In quattro pazienti si è manifestata neutropenia febbrile. Forme di anemia (Hb <10 g/dl) sono state osservate nel 46% dei pazienti trattati con Abraxane, con particolare gravità (Hb <8 g/dl) in tre casi. Nel 45% dei pazienti si è verificata linfopenia.

#### *Patologie del sistema nervoso*

In generale, la frequenza e la gravità della neurotossicità nei pazienti trattati con Abraxane è risultata correlata al dosaggio. Nel 68% dei pazienti trattati con Abraxane è stata riscontrata neuropatia periferica (principalmente neuropatia sensoriale di grado 1 o 2), di cui il 10% era di grado 3; non si sono verificati casi di neuropatia sensoriale di grado 4.

#### *Patologie gastrointestinali*

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

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

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

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

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

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

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

#### Adenocarcinoma pancreatico (Abraxane somministrato in associazione con gemcitabina)

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state valutate in 421 pazienti trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina e in 402 pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia, sottoposti a trattamento sistemico di prima linea per adenocarcinoma metastatico del pancreas, in uno studio di fase III randomizzato, controllato, in aperto. Nella tabella 7 sono elencate le reazioni avverse valutate nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico, trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina.

**Tabella 7: Reazioni avverse segnalate con Abraxane in associazione con gemcitabina (N=421)**

Infezioni ed infestazioni	<i>Comune:</i> sepsi, polmonite, candidiasi orale
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Molto comune:</i> neutropenia, anemia, trombocitopenia <i>Comune:</i> pancitopenia <i>Non comune:</i> porpora trombotica trombocitopenica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Molto comune:</i> disidratazione, diminuzione dell'appetito, ipocaliemia
Disturbi psichiatrici	<i>Molto comune:</i> insonnia, depressione <i>Comune:</i> ansia
Patologie del sistema nervoso	<i>Molto comune:</i> neuropatia periferica <sup>1</sup> , disgeusia, cefalea, capogiri <i>Non comune:</i> paralisi del VII nervo
Patologie dell'occhio	<i>Comune:</i> aumento della lacrimazione <i>Non comune:</i> edema maculare cistoide
Patologie cardiache	<i>Comune:</i> insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia
Patologie vascolari	<i>Comune:</i> ipotensione, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Molto comune:</i> dispnea, epistassi, tosse <i>Comune:</i> polmonite <sup>2</sup> , congestione nasale <i>Non comune:</i> secchezza della gola, secchezza nasale
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune:</i> nausea, diarrea, vomito, stitichezza, dolore addominale, dolore nella parte superiore dell'addome <i>Comune:</i> stomatite, occlusione intestinale, colite, secchezza della bocca
Patologie epatobiliari	<i>Comune:</i> colangite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Molto comune:</i> alopecia, rash <i>Comune:</i> prurito, secchezza cutanea, alterazioni delle unghie, arrossamento
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Molto comune:</i> dolore alle estremità, artralgia, mialgia <i>Comune:</i> debolezza muscolare, dolore osseo
Patologie renali e urinarie	<i>Comune:</i> insufficienza renale acuta <i>Non comune:</i> sindrome emolitico-uremica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune:</i> spossatezza, edema periferico, piressia, astenia, brividi <i>Comune:</i> reazione nel sito dell'infusione
Esami diagnostici	<i>Molto comune:</i> perdita di peso, aumento dell'alanina aminotransferasi <i>Comune:</i> aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della bilirubinemia nel sangue, aumento della creatinina nel sangue

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dizionario medico per le attività di regolamentazione); SMQ = Standardized MedDra Query (quesiti standardizzati MedDRA, gruppo di diversi termini preferiti MedDRA per rendere un concetto medico).

<sup>1</sup> valutata mediante SMQ (ambito di applicazione ampio).

<sup>2</sup> valutata mediante SMQ malattia polmonare interstiziale (ambito di applicazione ampio).

In questo studio di fase III randomizzato, controllato, in aperto, le reazioni avverse che hanno provocato il decesso entro 30 giorni dall'ultima dose del farmaco in studio sono state segnalate nel 4% dei pazienti trattati con Abraxin in associazione con gemcitabina e nel 4% dei pazienti trattati con gemcitabina in monoterapia.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono indicate di seguito le incidenze più comuni e importanti di reazioni avverse in 421 pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas, trattati con 125 mg/m<sup>2</sup> di Abraxane in associazione con

gemcitabina, a una dose di 1.000 mg/m<sup>2</sup> somministrata nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni, nello studio clinico di fase III.

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

La tabella 8 riporta la frequenza e la gravità delle anomalie ematologiche rilevate in laboratorio per i pazienti trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina o con gemcitabina da sola.

**Tabella 8: Anomalie ematologiche rilevate in laboratorio nello studio sul adenocarcinoma pancreatico**

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

<sup>a</sup> 405 pazienti valutati nel gruppo trattato con Abraxane/gemcitabina

<sup>b</sup> 388 pazienti valutati nel gruppo trattato con gemcitabina

<sup>c</sup> 404 pazienti valutati nel gruppo trattato con Abraxane/gemcitabina

#### *Neuropatia periferica*

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

#### *Sepsi*

La sepsi è stata osservata con un'incidenza del 5% nei pazienti con o senza neutropenia, trattati con Abraxane in associazione con gemcitabina durante la conduzione di uno studio clinico nel adenocarcinoma pancreatico. Le complicanze dovute al preesistente tumore del pancreas, in particolare ostruzione biliare o presenza di stent biliare, sono state identificate come importanti fattori coinvolti. Se un paziente ha la febbre (indipendentemente dalla conta dei neutrofili), iniziare il trattamento con antibiotici ad ampio spettro. In caso di neutropenia febbrile, sospendere Abraxane e gemcitabina fino alla scomparsa della febbre e a ANC  $\geq$  1.500 cellule/mm<sup>3</sup>, poi riprendere il trattamento a livelli della dose ridotti (vedere paragrafo 4.2).

#### *Polmonite*

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

#### Tumore del polmone non a piccole cellule (Abraxane somministrato in associazione con carboplatino)

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 9 sono elencate le reazioni avverse associate alla somministrazione di Abraxane in associazione con carboplatino.

**Tabella 9: Reazioni avverse segnalate con Abraxane in associazione con carboplatino (N = 514)**

Infezioni ed infestazioni	<i>Comune:</i> polmonite, bronchite, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie  <i>Non comune:</i> sepsi, candidiasi orale
Patologie del sistema emolinfopoietico <sup>1</sup>	<i>Molto comune:</i> neutropenia <sup>1</sup> , trombocitopenia <sup>1</sup> , anemia <sup>1</sup> , leucopenia <sup>1</sup>  <i>Comune:</i> neutropenia febbrile, linfopenia  <i>Non comune:</i> pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune:</i> ipersensibilità a farmaci, ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Molto comune:</i> diminuzione dell'appetito  <i>Comune:</i> disidratazione
Disturbi psichiatrici	<i>Comune:</i> insonnia
Patologie del sistema nervoso	<i>Molto comune:</i> neuropatia periferica <sup>2</sup>  <i>Comune:</i> disgeusia, cefalea, capogiro
Patologie dell'occhio	<i>Comune:</i> offuscamento della vista
Patologie vascolari	<i>Comune:</i> ipotensione, ipertensione  <i>Non comune:</i> flushing
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Molto comune:</i> dispnea  <i>Comune:</i> emottisi, epistassi, tosse  <i>Non comune:</i> polmonite <sup>3</sup>
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune:</i> diarrea, vomito, nausea, stitichezza  <i>Comune:</i> stomatite, dispepsia, dolore addominale, disfagia
Patologie epatobiliari	<i>Comune:</i> iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Molto comune:</i> rash, alopecia  <i>Comune:</i> prurito, alterazioni delle unghie  <i>Non comune:</i> esfoliazione cutanea, dermatite allergica, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Molto comune:</i> artralgia, mialgia  <i>Comune:</i> dolore alla schiena, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune:</i> affaticamento, astenia, edema periferico  <i>Comune:</i> piressia, dolore toracico  <i>Non comune:</i> infiammazione delle mucose, stravasato nel sito di infusione, infiammazione nel sito dell'infusione, rash nel sito dell'infusione
Esami diagnostici	<i>Comune:</i> aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, perdita di peso

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dizionario medico per le attività di regolamentazione); SMQ = Standardized MedDra Query (quesiti standardizzati MedDRA)

<sup>1</sup> Basato su valutazioni di laboratorio: massimo grado di mielosoppressione (popolazione trattata)

<sup>2</sup> valutata mediante SMQ neuropatia (ambito di applicazione ampio)

<sup>3</sup> valutata mediante SMQ malattia polmonare interstiziale (ambito di applicazione ampio)

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

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

La tossicità associata ai taxani riferita dal paziente è stata valutata mediante i 4 sottogruppi del questionario Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Taxani. Utilizzando l'analisi di misure ripetute, 3 dei 4 sottogruppi (neuropatia periferica, dolore alle mani/piedi e udito) risultavano a favore di Abraxane e carboplatino ( $p \leq 0,002$ ). Per l'altro sottogruppo (edema), non vi sono state differenze fra i bracci di trattamento.

#### Esperienza post commercializzazione

Durante il monitoraggio post commercializzazione di Abraxane sono stati riportati casi di paralisi dei nervi cranici, paresi delle corde vocali, e - raramente - di gravi reazioni da ipersensibilità.

Durante il trattamento con Abraxane, vi sono state rare segnalazioni di riduzione dell'acuità visiva dovuta a edema maculare cistoide. Alla diagnosi di edema maculare cistoide il trattamento con Abraxane deve essere sospeso.

Nell'ambito del monitoraggio continuo di Abraxane, sono stati riportati casi di eritrodissiestesia palmo-plantare in pazienti precedentemente trattati con capecitabina. Dato che tali eventi sono stati riportati volontariamente nel corso della pratica clinica, non è possibile eseguire una valutazione accurata della frequenza e non è stata quindi accertata una correlazione causale con l'uso del medicinale.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

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

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

solubili, delle dimensioni di circa 10 nm. È nota la proprietà dell'albumina di mediare la transitosi endoteliale caveolare dei costituenti del plasma, e gli studi *in vitro* hanno dimostrato che la presenza di albumina in Abraxane favorisce il trasporto di paclitaxel attraverso le cellule endoteliali. Si ipotizza che il potenziato trasporto transendoteliale caveolare sia mediato dal recettore dell'albumina gp-60, e che si verifichi un maggiore accumulo di paclitaxel nella zona del tumore a causa della proteina acidica secreta ricca di cisteina (*Secreted protein acidic rich in cysteine*, SPARC), una proteina legante dell'albumina.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Carcinoma della mammella

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

##### *Studi a braccio unico in aperto*

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

##### *Studio comparativo randomizzato*

Lo studio multicentrico è stato eseguito in pazienti con tumore metastatico della mammella, trattati ogni 3 settimane con paclitaxel come agente unico, o in forma di paclitaxel formulato con solvente alla dose di 175 mg/m<sup>2</sup>, per infusione della durata di 3 ore con pretrattamento per prevenire ipersensibilità (N = 225), oppure nella forma Abraxane alla dose di 260 mg/m<sup>2</sup> per infusione della durata di 30 minuti senza pretrattamento (N = 229).

Il sessantaquattro per cento dei pazienti presentava condizioni generali deteriorate (ECOG 1 o 2) al momento dell'ammissione nello studio; il 79% aveva metastasi viscerali e il 76% aveva metastasi in più di 3 siti. Il quattordici per cento dei pazienti non era stato sottoposto a precedenti chemioterapie; il 27% era stato sottoposto a sola chemioterapia adiuvante, il 40% a sola chemioterapia per malattia metastatica, e il 19% a chemioterapia in entrambe le situazioni di malattia. Il cinquantanove per cento era stato trattato con il medicinale sperimentale come terapia di seconda linea o più avanzata. Il settantasette per cento dei pazienti era stato precedentemente esposto ad antracicline.

I risultati relativi al tasso di risposta complessivo, al tempo alla progressione della malattia, alla sopravvivenza libera da malattia e alla sopravvivenza globale per i pazienti che ricevono una linea di terapia oltre la 1<sup>a</sup> sono mostrati di seguito.

**Tabella 10: Risultati relativi al tasso di risposta complessivo, al tempo medio alla progressione della malattia e alla sopravvivenza senza malattia limitatamente a quanto constatato dal ricercatore**

Variabile di efficacia	Abraxane (260 mg/m <sup>2</sup> )	Paclitaxel formulato con solvente (175 mg/m <sup>2</sup> )	Valore-p
<i>Tasso di risposta [CI 95%] (%)</i>			
Terapia oltre la 1 <sup>a</sup> linea	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 <sup>a</sup>

**Tabella 10: Risultati relativi al tasso di risposta complessivo, al tempo medio alla progressione della malattia e alla sopravvivenza senza malattia limitatamente a quanto constatato dal ricercatore**

Variabile di efficacia	Abraxane (260 mg/m <sup>2</sup> )	Paclitaxel formulato con solvente (175 mg/m <sup>2</sup> )	Valore-p
<i>*Tempo medio alla progressione della malattia [CI 95%] (settimane)</i>			
Terapia oltre la 1 <sup>a</sup> linea	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 <sup>b</sup>
<i>*Sopravvivenza media senza progressione [CI 95%] (settimane)</i>			
Terapia oltre la 1 <sup>a</sup> linea	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 <sup>b</sup>
<i>*Sopravvivenza [CI 95%] (settimane)</i>			
Terapia oltre la 1 <sup>a</sup> linea	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 <sup>b</sup>

<sup>†</sup>Dati basati sulla Relazione dello studio clinico: CA012-0 Appendice finale del 23 marzo 2005

<sup>a</sup> Test del chi quadro

<sup>b</sup> Test log-rank

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

#### Adenocarcinoma pancreatico

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

I pazienti sono stati sottoposti a trattamento per una durata mediana di 3,9 mesi nel braccio Abraxane/gemcitabina e di 2,8 mesi nel braccio gemcitabina. Il 32% dei pazienti nel braccio Abraxane/gemcitabina sono stati trattati per 6 mesi o più rispetto al 15% dei pazienti nel braccio gemcitabina. Per la popolazione trattata, l'intensità di dose relativa mediana per la gemcitabina è stata

del 75% nel braccio Abraxane/gemcitabina e del 85% nel braccio gemcitabina. L'intensità di dose relativa mediana di Abraxane è stata dell'81%. Nel braccio Abraxane/gemcitabina è stata somministrata una dose cumulativa mediana di gemcitabina più elevata (11.400 mg/m<sup>2</sup>) rispetto al braccio gemcitabina (9.000 mg/m<sup>2</sup>).

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

**Tabella 11: Risultati di efficacia dello studio randomizzato in pazienti con adenocarcinoma pancreatico (popolazione intent-to-treat)**

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

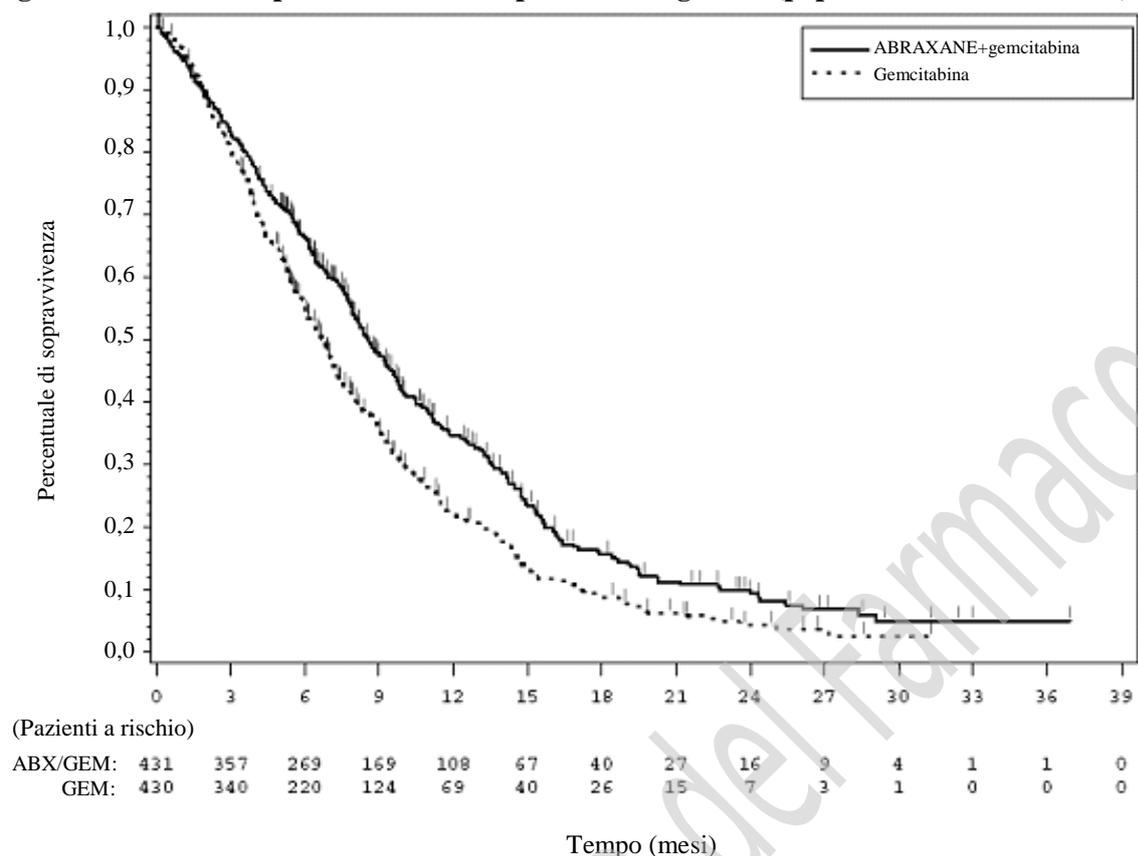
IC = intervallo di confidenza, HR<sub>A+G/G</sub> = hazard ratio di Abraxane+gemcitabina/gemcitabina, p<sub>A+G</sub>/p<sub>G</sub> = rapporto fra i tassi di risposta di Abraxane+gemcitabina/gemcitabina

<sup>a</sup> modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

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

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

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



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

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

#### Tumore del polmone non a piccole cellule

Uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto è stato condotto in 1052 pazienti naive alla chemioterapia con tumore del polmone non a piccole cellule in stadio IIIb/IV. Lo studio ha confrontato Abraxane in associazione con carboplatino verso paclitaxel formulato con solvente in associazione con carboplatino, come trattamento di prima linea in pazienti con tumore del polmone avanzato non a piccole cellule. Oltre il 99% dei pazienti aveva un performance status secondo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) di 0 o 1. I pazienti con neuropatia preesistente di grado  $\geq 2$  o con fattori di rischio gravi a carico di uno qualsiasi dei maggiori sistemi organici sono stati esclusi. Abraxane è stato somministrato ai pazienti (N=521) mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti, a una dose di  $100 \text{ mg/m}^2$ , nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo di 21 giorni senza premedicazione con steroidi e senza profilassi con fattore stimolante la colonia di granulociti. Subito dopo la fine della somministrazione di Abraxane, è stato somministrato carboplatino per via endovenosa a una dose di  $\text{AUC} = 6 \text{ mg}\cdot\text{min/ml}$  solo il giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni. Paclitaxel formulato con solvente è stato somministrato ai pazienti (N=531) a una dose di  $200 \text{ mg/m}^2$  mediante infusione endovenosa nell'arco di 3 ore con premedicazione standard, immediatamente seguito da carboplatino, somministrato per via endovenosa a una dose di  $\text{AUC} 6 \text{ mg}\cdot\text{min/ml}$ . Ciascun farmaco è stato somministrato il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni. In entrambi i bracci, il trattamento è stato

somministrato fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di una tossicità inaccettabile. I pazienti hanno ricevuto una mediana di 6 cicli di trattamento in entrambi i bracci dello studio.

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta complessivo, definito come la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta completa o una risposta parziale obiettiva confermata, sulla base di una revisione radiologica indipendente, centrale, condotta in cieco, secondo i criteri RECIST (versione 1.0). I pazienti nel braccio Abraxane/carboplatino hanno riportato un tasso di risposta complessivo significativamente più elevato rispetto ai pazienti nel braccio di controllo: 33% vs 25%,  $p = 0,005$  (tabella 12). Vi è stata una differenza significativa nel tasso di risposta globale nel braccio Abraxane/carboplatino, rispetto al braccio di controllo, nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule ad istologia squamosa ( $N=450$ , 41% vs 24%,  $p < 0,001$ ); tuttavia, questa differenza non si è tradotta in una differenza in termini di PFS o OS. Non vi è stata differenza in ORR fra i bracci di trattamento nei pazienti con istologia non squamosa ( $N=602$ , 26% vs 25%,  $p = 0,808$ ).

**Tabella 12: Tasso di risposta complessivo nello studio randomizzato in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (popolazione intent-to-treat)**

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

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

<sup>a</sup> Il p value si basa sul test chi quadrato.

Non vi sono state differenze statisticamente significative nella sopravvivenza libera da progressione (ad una valutazione radiologica in cieco) e nella sopravvivenza globale fra i due bracci di trattamento. E' stata condotta una analisi di non-inferiorità per PFS e OS, con un margine di non-inferiorità prespecificato del 15%. Il criterio di non-inferiorità è stato soddisfatto sia per la PFS sia per l'OS, con il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per gli hazard ratio associati inferiore a 1,176 (tabella 13).

**Tabella 13: Analisi di non-inferiorità della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale nello studio randomizzato in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (popolazione intent-to-treat)**

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

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

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

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Abraxane in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il tumore metastatico della mammella, l'adenocarcinoma pancreatico e il tumore del polmone non a piccole cellule (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Studi clinici hanno permesso di stabilire la farmacocinetica del paclitaxel totale in seguito a infusioni di Abraxane della durata di 30-180 minuti a livelli di dose da 80 a 375 mg/m<sup>2</sup>. L'esposizione al paclitaxel (AUC) aumenta in modo lineare da 2.653 a 16.736 ng.hr/ml con dosaggi da 80 a 300 mg/m<sup>2</sup>.

In uno studio su pazienti con tumori solidi in stadio avanzato, le caratteristiche farmacocinetiche di paclitaxel dopo la somministrazione per via endovenosa di 260 mg/m<sup>2</sup> di Abraxane per 30 minuti sono state comparate a quelle rilevate dopo la somministrazione per iniezione di 175 mg/m<sup>2</sup> di paclitaxel in solvente per 3 ore. Sulla base dell'analisi di farmacocinetica non compartimentale, la clearance plasmatica di paclitaxel con Abraxane è risultata maggiore (43%) rispetto a quella ottenuta con iniezione di paclitaxel formulato con solvente, e anche il volume di distribuzione è risultato superiore (53%).

Non sono emerse differenze nell'emivita terminale.

In uno studio con somministrazioni ripetute, eseguito su 12 pazienti trattati con Abraxane somministrato per via endovenosa alla dose di 260 mg/m<sup>2</sup>, la variabilità intraindividuale nell'AUC è stata del 19% (intervallo = 3,21%-37,70%). Non vi è stata evidenza di accumulo del paclitaxel con più cicli di trattamento.

### Distribuzione

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

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

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione totale è pari a circa 1.741 l; l'entità rilevante del volume di distribuzione indica una vasta distribuzione extravascolare di paclitaxel e/o un suo legame con i tessuti.

### Biotrasformazione ed eliminazione

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

Nei pazienti con tumore metastatico della mammella, in seguito a infusione di 260 mg/m<sup>2</sup> di Abraxane per una durata di 30 minuti, il valore medio relativo all'escrezione urinaria cumulativa di sostanza attiva non modificata rappresentava il 4% della dose totale somministrata, e meno dell'1% era costituito dai metaboliti 6 $\alpha$ -idrossipaclitaxel e 3'-*p*-idrossipaclitaxel, indicando un'ingente percentuale di eliminazione non renale. Paclitaxel è eliminato principalmente mediante il metabolismo epatico e l'escrezione biliare.

Nell'intervallo di dose clinica tra 80 e 300 mg/m<sup>2</sup>, la clearance plasmatica media di paclitaxel varia da 13 a 30 l/h/m<sup>2</sup>, mentre l'emivita terminale media è compresa tra 13 e 27 ore.

#### Insufficienza epatica

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

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

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

#### Insufficienza renale

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

#### Pazienti anziani

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

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

#### Altri fattori intrinseci

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

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi sulla potenziale cancerogenicità di paclitaxel. In base ai dati pubblicati, tuttavia, paclitaxel alle dosi cliniche risulta essere potenzialmente cancerogeno e genotossico per il suo meccanismo d'azione farmacodinamico. Paclitaxel è risultato clastogenico sia *in vitro* (aberrazioni cromosomiche nei linfociti umani) che *in vivo* (test dei micronuclei nei topi). Paclitaxel è risultato genotossico *in vivo* (test dei micronuclei nei topi), ma non sono emerse proprietà mutageniche nel test di Ames né nel saggio di mutazione genetica dell'ipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasi con ovaio di criceto cinese (CHO/HGPRT).

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione di albumina umana (contenente sodio, caprilato di sodio e N-acetil DL triptofanato).

### 6.2 Incompatibilità

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

### 6.3 Periodo di validità

#### Flaconcino chiuso

3 anni

#### Stabilità della sospensione ricostituita nel flaconcino originale

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

#### Stabilità della sospensione ricostituita nella sacca per infusione

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

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

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

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

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

#### Flaconcini chiusi

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

### Sospensione ricostituita

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

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

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

Confezione da un flaconcino.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Precauzioni per la preparazione e la somministrazione

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

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

### Ricostituzione e somministrazione del medicinale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Regno Unito

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

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

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

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

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

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Regno Unito

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.