Abraxane®

paclitaxel (ligado à albumina)

Pó liofilizado para suspensão injetável

100 mg

UNITED MEDICAL LTDA.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Abraxane®paclitaxel (ligado à albumina)

APRESENTAÇÃO
Pó liofilizado para suspensão injetável.
Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com 100 mg de paclitaxel ligado à albumina.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola contém 100 mg de paclitaxel e aproximadamente 900 mg de albumina humana.
Excipiente: albumina humana.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1 INDICAÇÕES

1.1 Adenocarcinoma de pâncreas

Abraxane® [paclitaxel (ligado à albumina)], em combinação com gencitabina, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas metastático.

2 RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1 Adenocarcinoma de pâncreas

Estudo randomizado, comparativo

Um estudo multicêntrico, multinacional, randomizado, aberto foi conduzido em 861 pacientes para comparar **Abraxane®**/gencitabina versus monoterapia de gencitabina como tratamento de primeira linha em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas metastático. **Abraxane®** foi administrado aos pacientes (N = 431) em infusão intravenosa durante 30-40 minutos em uma dose de 125 mg/m^2 seguido por gencitabina em infusão intravenosa durante 30-40 minutos em uma dose de 1000 mg/m^2 administrada nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. No grupo de tratamento comparador, monoterapia de gencitabina foi administrada aos pacientes (N = 430) na dose de 1000 mg/m^2 administrado semanalmente durante 7 semanas seguido por um período de descanso de 1 semana no Ciclo 1 e, posteriormente, no Ciclo 2 foi administrado nos Dias 1, 8 e 15 em um ciclo de 28 dias (compatível com a dose e regime recomendados em bula). O tratamento foi administrado até a progressão da doença ou desenvolvimento de uma toxicidade inaceitável.

As características demográficas dos pacientes da população com intenção de tratamento são mostradas na Tabela 1: Resumo das características dos pacientes no estudo clínico randomizado de adenocarcinoma de pâncreas (população com intenção de tratamento). As características demográficas e da doença estavam bem equilibradas entre os dois grupos de tratamento.

Tabela 1: Resumo das características dos pacientes no estudo clínico randomizado de adenocarcinoma de pâncreas (população com intenção de tratamento)

Características do paciente	Abraxane® (125 mg/m²) e gencitabina (N = 431)	Gencitabina (N = 430)
Idade (anos)		
Mediana (faixa)	62 (27, 86)	63 (32, 88)
< 65 anos, n (%)	254 (59%)	242 (56%)
≥ 65 anos, n (%)	177 (41%)	188 (44%)
Gênero (%)		
Masculino/feminino	57%/43%	60%/40%
Raça/etnia, n (%)		
Branca, não hispânica ou não latina	378 (88%)	375 (87%)
Branca, hispânica ou latina	25 (6%)	26 (6%)
Negra, de herança africana	16 (4%)	16 (4%)
Asiática	8 (2%)	9 (2%)
Outra	3 (1%)	4 (1%)
Nativo do Havaí ou outra ilha do pacífico	1 (< 1%)	0 (%)
Estágio na randomização, n (%)		
IV	431 (100%)	429 (> 99%)
Status basal de desempenho Karnofsky, n (%)		
100	69 (16%)	69 (16%)
90	179 (42%)	199 (46%)
80	149 (35%)	128 (30%)
70	30 (7%)	33 (8%)
CA 19-9 basal, n (%)		
Dentro dos limites laboratoriais normais	60 (14%)	56 (13%)
> LSN, mas < 59 x LSN	122 (28%)	120 (28%)
≥ 59 x LSN	197 (46%)	195 (45%)
Número de local(is) metastático(s), n (%)		
1	33 (8%)	21 (5%)
2	202 (47%)	206 (48%)
3	136 (32%)	140 (33%)
> 3	60 (14%)	63 (15%)
Local(is) metastático(s) atual(is), n (%)		
Fígado	365 (85%)	360 (84%)
Pulmão/tórax	153 (35%)	184 (43%)
Local primário pancreático, n (%)		
Cabeça	191 (44%)	180 (42%)
Corpo	132 (31%)	136 (32%)
Cauda	105 (24%)	110 (26%)
Stent biliar, n (%)		
Presente no período basal	80 (19%)	68 (16%)
Procedimento de Whipple, n (%)		
Realizado antes da entrada no estudo	32 (7%)	30 (7%)

Os pacientes receberam tratamento com duração mediana de 3,9 meses no grupo de **Abraxane®**/gencitabina e 2,8 meses no grupo de gencitabina. Cerca de um terço (32%) dos pacientes no grupo de **Abraxane®**/gencitabina recebeu 6 ou mais meses de tratamento em comparação com 15% de pacientes no grupo de gencitabina.

Para a população tratada, a mediana de intensidade relativa de dose per protocolo para gencitabina foi 75% no grupo de **Abraxane®**/gencitabina e 85% no grupo de gencitabina. A mediana de intensidade relativa de dose de **Abraxane®** foi 81%. Houve uma dose mediana cumulativa maior de gencitabina no grupo de **Abraxane®**/gencitabina (11400 mg/m²) quando comparada com o grupo de gencitabina (9000 mg/m²).

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global (SG). Os desfechos secundários principais foram sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta global (TRG), ambos avaliados por análise radiológica independente, central, cega, usando as diretrizes RECIST (Versão 1.0).

Os resultados para sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global são mostrados na Tabela 2: Resultados de eficácia do estudo randomizado em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas (população ITT).

Tabela 2: Resultados de eficácia do estudo randomizado em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas (população ITT)

	Abraxane® (125 mg/m²) e gencitabina (N = 431)	**Gencitabina (N = 430)**
Sobrevida global		
Número de mortes, n (%)	333 (77)	359 (83)
Sobrevida global mediana (meses)	**8,5**	**6,7**
IC de 95%	7,89; 9,53	6,01; 7,23
$HR_{A+G/G}$ (IC de 95%)[a]	0,72 (0,617; 0,835)	
Valor p[b]	< 0,0001	
Taxa de sobrevida % (IC de 95%) em		
1 ano	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 anos	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75º percentil de sobrevida global (meses)	14,8	11,4
Sobrevida livre de progressão[c]		
Morte ou progressão, n (%)	277 (64)	265 (62)
Sobrevida livre de progressão mediana (meses)	**5,5**	**3,7**
IC de 95%	4,47; 5,95	3,61; 4,04
$HR_{A+G/G}$ (IC de 95%)[a]	0,69 (0,581; 0,821)	
Valor p[b]	< 0,0001	
Taxa de resposta global[c]		
Resposta global completa ou parcial confirmada, n (%)	**99 (23)**	**31 (7)**
IC de 95%	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p_{A+G}/p_G (IC de 95%)	3,19 (2,178; 4,662)	
Valor p [d]	< 0,0001	

IC = intervalo de confiança, $HR_{A+G/G}$ = hazard ratio de ABI-007/gencitabina/gencitabina, ITT (Intent to Treat) = população com intenção de tratamento.
[a] O hazard ratio associado e IC de 95% são estimados pelo uso do modelo de risco proporcional Cox estratificado.
[b] Valor p é baseado em um teste de classificação logarítmica estratificado pela região geográfica (América do Norte versus Outros), índice de desempenho Karnofsky (70 a 80 versus 90 a 100) e presença de metástase hepática (sim versus não).
[c] Com base na avaliação do revisor radiológico independente.
[d] O valor p é baseado no teste quiquadrado.

Houve uma melhora estatisticamente significativa na SG de pacientes tratados com **Abraxane®**/gencitabina versus gencitabina em monoterapia, com 1,8 meses de aumento na SG mediana, 28% de redução global no risco de morte, 59% de melhora na sobrevida de 1 ano e 125% de melhora nas taxas de sobrevida de 2 anos.

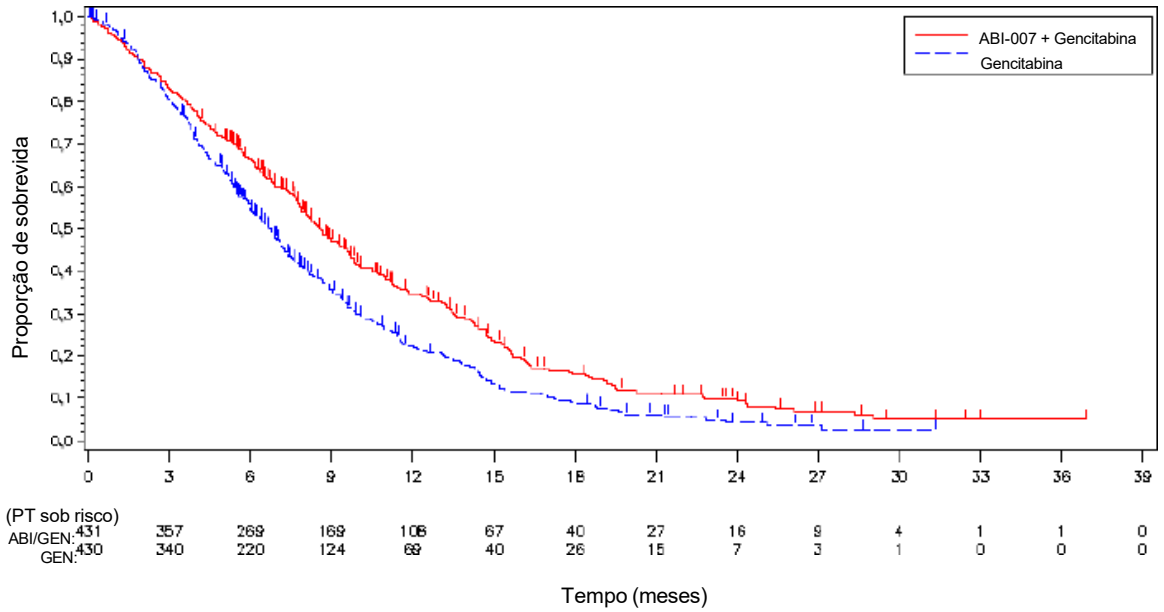
Dos 431 pacientes no estudo randomizado que receberam **Abraxane®** e gencitabina, 41% tinham 65 anos ou mais e 10% tinham 75 anos ou mais.

Em pacientes com ≥ 75 anos de idade, o tratamento combinado de **Abraxane®** com gencitabina não demonstrou benefício clínico quando comparado com a gencitabina em monoterapia.

Embora dados limitados estejam disponíveis, não foi demonstrado um benefício claro em termos de prolongamento da sobrevida global em pacientes com adenocarcinoma do pâncreas com níveis basais de CA19-9 normais antes do início do tratamento com **Abraxane®** e gencitabina.

A curva de Kaplan-Meier para sobrevida global por grupo de tratamento é apresentada na Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global (população com intenção de tratamento).

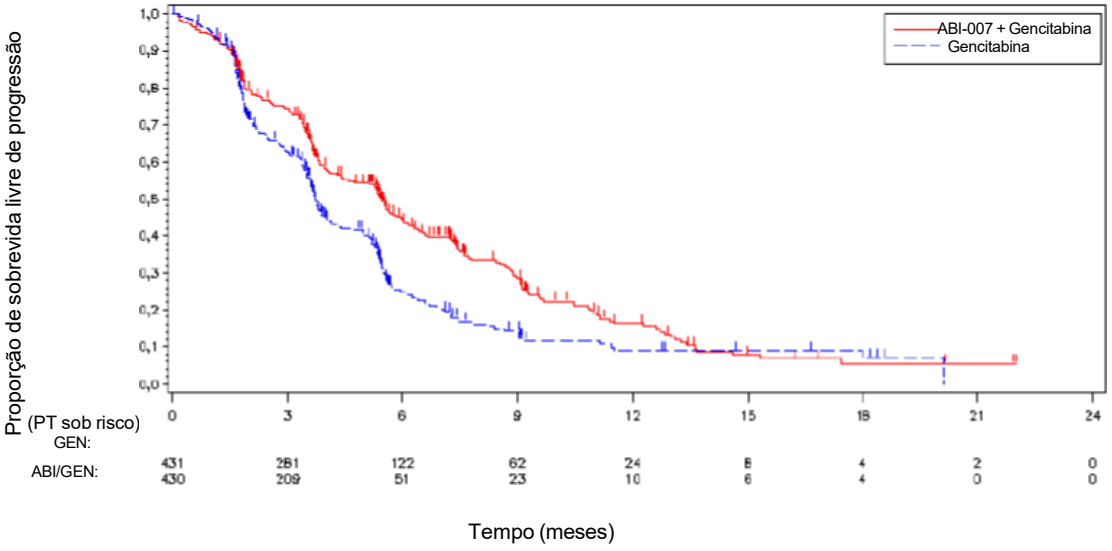
Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global (população com intenção de tratamento)



Houve uma melhora estatisticamente significativa na SLP de pacientes tratados com **Abraxane®**/gencitabina versus gencitabina em monoterapia, com 1,8 meses de aumento na SLP mediana, 31% de redução global no risco de progressão ou morte, 76% de melhora no risco de progressão ou morte em 6 meses e 78% de melhora no risco de progressão ou morte em 12 meses.

A curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão pela análise radiológica independente é apresentada na Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão pela análise radiológica independente (população com intenção de tratamento).

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão pela análise radiológica independente (população com intenção de tratamento)



Os fatores de estratificação para a randomização entre os dois braços de tratamento no Estudo CA046 estão indicados na Tabela 3. Embora a sobrevida global também tenha sido analisada nos subgrupos de idade, estágio no diagnóstico, número de locais metastáticos e nível de CA19-9, esses subgrupos não foram fatores de estratificação randomizáveis e não foram projetados para serem balanceados entre os braços de tratamento e, portanto, não foram incluídos na Tabela 3.

Tabela 3: Sobrevida global dos subgrupos definidos pelos fatores de estratificação (população com intenção de tratamento)

Subgrupo[a]	Abraxane®/gencitabina (N = 431)		Gencitabina (N = 430)		Hazard ratio $HR_{A+G/G}$ e IC de 95%
	n (%)	SG mediana e IC de 95% (meses)	n (%)	SG mediana e IC de 95% (meses)	
Presença de metástases hepáticas					
Sim	365 (85)	8,3 (7,72; 9,26)	360 (84)	5,9 (5,32; 6,67)	0,69 (0,588; 0,814)
Não	66 (15)	11,0 (8,15; 14,46)	70 (16)	10,7 (8,28; 13,54)	0,86 (0,556; 1,327)
Região geográfica					
Austrália	61 (14)	9,2 (6,90; 11,01)	59 (14)	6,7 (5,29; 8,90)	0,67 (0,445; 1,009)
Europa Oriental	64 (15)	7,7 (6,01; 9,26)	62 (14)	5,9 (4,67; 7,46)	0,84 (0,579; 1,226)
Europa Ocidental	38 (9)	NE	38 (9)	6,9 (5,09; NE)	0,72 (0,352; 1,467)
América do Norte	268 (62)	8,7 (7,89; 9,86)	271 (63)	6,8 (6,01; 7,52)	0,68 (0,563; 0,823)
Status de desempenho Karnofsky					
100	69 (16)		69 (16)		
90	179 (42)	9,7 (8,71; 10,91)	199 (46)	7,9 (6,97; 9,03)	0,75 (0,618; 0,921)
80	149 (35)		128 (30)		
70	30 (7)	7,6 (6,44; 8,38)	33 (8)	4,3 (3,81; 5,72)	0,61 (0,481; 0,779)

IC = intervalo de confiança; $HR_{A+G/G}$ = hazard ratio de **Abraxane®** seguido por gencitabina/gencitabina isolada; NE = não estimável; SG = sobrevida global.
[a]Com base nos dados clínicos.
Observação: Análises do subgrupo apenas incluíram pacientes com dados basais correspondentes.
Observação: Hazard ratio e intervalo de confiança de 95% bicaudal foram estimados usando um modelo de risco proporcional de Cox estratificado.

2.2 Dados de segurança pré-clínica

O potencial carcinogênico de paclitaxel não foi estudado. No entanto, com base na literatura publicada, paclitaxel é um agente potencialmente carcinogênico e genotóxico em doses clínicas, com base no seu mecanismo de ação farmacodinâmico. Paclitaxel mostrou ser clastogênico *in vitro* (aberrações cromossômicas em linfócitos humanos) e *in vivo* (teste de micronúcleo em camundongos). Paclitaxel mostrou ser genotóxico *in vivo* (teste de micronúcleo em camundongos), mas não induziu mutagenicidade no teste de Ames ou ensaio de mutação gênica de hipoxantina-guanina fosforibosil transferase em células de ovário de hamster chinês (CHO/HGPRT).

A administração de paclitaxel antes e durante o acasalamento resultou em um prejuízo da fertilidade em ratos machos e fêmeas em doses iguais ou superiores a 1 mg/kg/dia (cerca de 0,04 da dose humana máxima diária recomendada numa base de mg/m^2).

A administração de **Abraxane®** em ratas nos dias 7 a 17 de gestação em doses de 6 mg/m^2 (aproximadamente 2% da dose humana máxima diária recomendada em uma base de mg/m^2) causou embrio e fetotoxicidade. A toxicidade materna em doses ≥ 12 mg/m^2 incluiu aumentos dependentes do tempo e da dose em observações clínicas adversas e lesões macroscópicas.

O paclitaxel e/ou os seus metabólitos foram excretados no leite de ratos lactantes. Após a administração intravenosa de paclitaxel radiomarcado a ratos nos dias 9 a 10 após o parto, as concentrações de radioatividade no leite foram superiores às do plasma e diminuíram em paralelo com as concentrações plasmáticas.

O nível de dose sem efeito na fertilidade masculina foi de 12 mg/m^2; doses mais altas afetaram negativamente os pesos dos órgãos reprodutivos masculinos, o desempenho de acasalamento, a fertilidade e a produção de esperma. A atrofia/degeneração testicular foi observada em estudos de toxicologia de dose única em animais administrados com paclitaxel formulado como partículas ligadas à albumina em doses menores do que a dose humana recomendada; as doses foram 54 mg/m^2 em roedores e 175 mg/m^2 em cães. Foi observada uma degeneração testicular semelhante em macacos que receberam três doses semanais de paclitaxel 108 mg/m^2 formulado como partículas ligadas à albumina.

2.3 Referências bibliográficas

- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-703.
- Tabernero J, Chiorean EG, Infante JR, et al. Prognostic factors of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncologist*. 2015;20(2):143-50.

3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

3.1.1 Mecanismo de ação

Grupo farmacoterapêutico: agente antineoplásico (código ATC L01 CD01).

Paclitaxel é um agente antimicrotúbulo que promove a montagem dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina e estabiliza os microtúbulos ao prevenir a despolimerização. Esta estabilidade resulta na inibição da reorganização dinâmica normal da rede de microtúbulos que é essencial para a interfase vital e funções celulares mitóticas. O paclitaxel induz arranjos anormais ou "feixes" de microtúbulos ao longo do ciclo celular e múltiplos ásteres de microtúbulos durante a mitose.

Nos modelos pré-clínicos, **Abraxane®** resultou em concentrações intra-tumorais maiores de paclitaxel em comparação ao paclitaxel em solução. **Abraxane®** contém nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina sérica humana, onde o paclitaxel está presente em um estado não cristalino e amorfo. A albumina é conhecida por mediar a transcitose endotelial dos constituintes plasmáticos e estudos *in vitro* demonstraram que **Abraxane®** aumentou o transporte de paclitaxel entre as células endoteliais em comparação com a injeção de paclitaxel. Uma hipótese é que a distribuição intra-tumoral aumentada de paclitaxel com **Abraxane®** é devido a um aumento no transporte transendotelial que é mediado pelo receptor de albumina gp-60, e que há um aumento no acúmulo de paclitaxel na área do tumor devido à proteína de ligação à albumina SPARC (proteína ácida secretada rica em cisteína).

3.2 Propriedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorção

Após administração intravenosa de **Abraxane®**, as concentrações plasmáticas de paclitaxel diminuíram em uma maneira bifásica, o declínio rápido inicial representando a distribuição ao compartimento periférico e a segunda fase mais lenta representando a eliminação da droga. A exposição à droga [área sob a curva (AUC – area under curve)] foi proporcional à dose acima de 80 a 300 mg/m^2 e a farmacocinética de paclitaxel para **Abraxane®** foi independente da duração da administração intravenosa.

3.2.2 Distribuição

Após a administração de **Abraxane®** aos pacientes com tumores sólidos, paclitaxel é distribuído de maneira uniforme nas células sanguíneas e plasma e é altamente ligado às proteínas plasmáticas (94%). Em um estudo de comparação intra-pacientes, a fração de paclitaxel não ligado no plasma foi significativamente maior com **Abraxane®** (6,2%) do que com paclitaxel à base de solvente (2,3%). Isto contribui com a exposição significativamente maior ao paclitaxel não ligado com **Abraxane®** em comparação com paclitaxel à base de solvente, quando a exposição total é comparável.

Estudos *in vitro* de ligação às proteínas séricas humanas, usando paclitaxel em concentrações que variam de 0,1 a 50 µg/mL, indicam que a presença de cimetidina, ranitidina, dexametasona ou difenidramina não afetaram a ligação de paclitaxel à proteína.

Com base na análise farmacocinética da população, o volume total de distribuição é aproximadamente 1741 L; o grande volume de distribuição indica distribuição extravascular extensiva e/ou ligação tecidual de paclitaxel.

3.2.3 Metabolismo

Estudos *in vitro* com microssomos hepáticos humanos e cortes de tecido mostraram que paclitaxel foi metabolizado principalmente a 6α-hidroxipaclitaxel pelo CYP2C8; e a dois metabólitos menores, 3'-p-hidroxipaclitaxel e 6α, 3'-*p*-dihidroxipaclitaxel, por CYP3A4. *In vitro*, o metabolismo de paclitaxel a 6α-hidroxipaclitaxel foi inibido pelo número de agentes (cetoconazol, verapamil, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, teniposídeo, etoposídeo e vincristina), mas as concentrações usadas excederam aquelas encontradas *in vivo* após doses terapêuticas normais. Testosterona, 17α-etinil estradiol, ácido retinoico e quercetina, um inibidor específico de CYP2C8, também inibiram a formação de 6α-hidroxipaclitaxel *in vitro*. A farmacocinética de paclitaxel também pode ser alterada *in vivo* como um resultado de interações com compostos que são substratos, indutores ou inibidores de CYP2C8 e/ou CYP3A4 (vide item "6 – INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Na faixa de dose clínica de 80 a 300 mg/m^2, a depuração média total de paclitaxel varia de 13 a 30 L/h/m^2 e a meia-vida terminal média varia de 13 a 27 horas.

3.2.4 Excreção

Após uma infusão de 30 minutos de doses de 260 mg/m^2 de **Abraxane®**, os valores médios para a recuperação urinária cumulativa da droga não metabolizada (4%) indicaram depuração não renal extensiva. Menos de 1% da dose total administrada foi excretada na urina como os metabólitos 6α-hidroxipaclitaxel e 3'-*p*-hidroxipaclitaxel. Excreção fecal foi aproximadamente 20% da dose total administrada.

3.2.5 Farmacocinética em crianças

Nenhum dado está disponível.

3.2.6 Farmacocinética em idosos

A análise farmacocinética da população para **Abraxane®** incluiu pacientes com idades que variaram de 24 a 85 anos de idade e mostra que a idade não influencia significativamente a taxa de eliminação máxima e exposição sistêmica (AUC e $C_{máx}$) de paclitaxel.

3.2.7 Farmacocinética no comprometimento renal

A análise farmacocinética da população incluiu pacientes com função renal normal (n = 65) e comprometimento renal leve (n = 61), moderado (n = 23) ou grave (n = 1) (de acordo com os critérios de orientação preliminares do FDA de 2010). Comprometimento renal leve a moderado (depuração de creatinina ≥ 30 a < 90 mL/min) não apresenta efeito clinicamente importante na taxa de eliminação máxima e exposição sistêmica (AUC e $C_{máx}$) de paclitaxel.

Dados farmacocinéticos são insuficientes para pacientes com comprometimento renal grave e não estão disponíveis para pacientes com nefropatia em estágio terminal.

3.2.8 Farmacocinética no comprometimento hepático

O efeito do comprometimento hepático na farmacocinética da população de **Abraxane®** foi estudado em pacientes com tumores sólidos avançados. Esta análise incluiu pacientes com função hepática normal (n = 130), e comprometimento hepático pré-existente leve (n = 8), moderado (n = 7) ou grave (n = 5) (de acordo com os critérios do Grupo de Trabalho de Disfunção Orgânica do NCI – National Cancer Institute). Os resultados mostram que o comprometimento hepático leve [bilirrubina total > 1 a ≤ 1,5 x limite superior da normalidade (LSN)] não apresenta efeito clinicamente importante na farmacocinética de paclitaxel. Os pacientes com

comprometimento hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3 x LSN) ou grave (bilirrubina total > 3 a ≤ 5 x LSN) apresentam uma diminuição de 22% a 26% na taxa de eliminação máxima de paclitaxel e aproximadamente 20% de aumento na AUC média de paclitaxel em comparação com pacientes com função hepática normal. Comprometimento hepático não possui efeito na $C_{máx}$ média de paclitaxel.

Eliminação de paclitaxel mostra uma correlação inversa com a bilirrubina total e uma correlação positiva com albumina sérica.

Modelagem farmacocinética/farmacodinâmica indica que não há correlação entre função hepática (conforme indicado pela albumina basal ou nível de bilirrubina total) e neutropenia após ajuste de exposição de **Abraxane®**.

Dados farmacocinéticos não estão disponíveis para pacientes com bilirrubina total > 5 x LSN ou pacientes com adenocarcinoma de pâncreas metastático (vide item "8.6 – Uso em pacientes com função hepática comprometida" para recomendações de dose).

3.2.9 Outros fatores intrínsecos

Análises farmacocinéticas da população para **Abraxane®** mostram que o peso corporal (40 a 143 kg), área de superfície corporal (1,3 a 2,4 m^2), gênero, raça (asiática versus branca) e tipos de tumores sólidos não apresentam um efeito clinicamente significativo na taxa de eliminação máxima e exposição sistêmica (AUC e $C_{máx}$) de paclitaxel.

4 CONTRAINDICAÇÕES

Abraxane® não deve ser usado em pacientes que apresentam contagens de neutrófilos basais de < 1.500 células/mm^3.
Abraxane® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao paclitaxel ou à albumina humana.
Abraxane® é contraindicado durante a lactação.

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

NÃO SUBSTITUA ABRAXANE® POR OU COM OUTRAS FORMULAÇÕES DE PACLITAXEL.

Abraxane® é uma formulação de paclitaxel que pode ter propriedades funcionais substancialmente diferentes em comparação com aquelas de formulações de paclitaxel em solução.

Supressão da medula óssea (principalmente neutropenia) é dose-dependente e uma toxicidade dose limitante. Monitoramento frequente do hemograma deve ser instituído durante o tratamento com **Abraxane®**. Os pacientes não devem ser tratados novamente com ciclos subsequentes de **Abraxane®** até que os neutrófilos retornem para um nível > 1.500 células/mm^3 e as plaquetas retornem para um nível > 100.000 células/mm^3.

Neuropatia periférica ocorre frequentemente com o uso de **Abraxane®**. A ocorrência de neuropatia periférica de Grau 1 ou 2 geralmente não requer modificação de dose. Para uso de **Abraxane®** em combinação com gencitabina, se neuropatia periférica de Grau 3 ou superior for desenvolvida, suspender **Abraxane®**; continuar o tratamento com gencitabina na mesma dose. Retomar **Abraxane®** em dose reduzida quando a neuropatia periférica melhorar para Grau 0 ou 1 (vide item "8.2.1 – Adenocarcinoma de pâncreas").

Pacientes com comprometimento hepático podem estar sob risco elevado de toxicidade, principalmente de mielossupressão; tais pacientes devem ser monitorados rigorosamente quanto ao desenvolvimento de mielossupressão grave. **Abraxane®** não é recomendado para pacientes que apresentam bilirrubina total > 5 x LSN ou AST > 10 x LSN. Além disso, **Abraxane®** não é recomendado para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas metastático que apresentam comprometimento hepático moderado a grave (bilirrubina total > 1,5 x LSN e AST ≤ 10 x LSN) (vide item "8.6 – Uso em pacientes com função hepática comprometida").

Foram relatadas ocorrências raras de reações graves de hipersensibilidade, incluindo eventos muito raros de reações anafiláticas com resultado fatal. Pacientes que apresentam uma reação de hipersensibilidade grave ao **Abraxane®** não devem ser re-expostos ao medicamento.

5.1 Advertências e precauções especiais específicas para Abraxane® em combinação com gencitabina

Sepse foi relatada em uma taxa de 5% dos pacientes com ou sem neutropenia que receberam **Abraxane®** em combinação com gencitabina. Complicações devido ao câncer pancreático de base, especialmente obstrução biliar ou presença de stent biliar, foram identificadas como fatores contribuintes significativos. Se um paciente se tornar febril (independente da contagem de neutrófilos), iniciar tratamento com antibióticos de amplo espectro. Para neutropenia febril, suspender **Abraxane®** e gencitabina até que a febre seja resolvida e contagem absoluta de neutrófilos (ANC - absolut neutrophil count) ≥ 1.500 células/mm^3. Em seguida retomar o tratamento em níveis de dose reduzidos (vide item "8.2.1 – Adenocarcinoma de pâncreas").

Pneumonite foi relatada em uma taxa de 4% com o uso de **Abraxane®** em combinação com gencitabina. Monitorar os pacientes rigorosamente para sinais e sintomas de pneumonite. Após descartar a etiologia infecciosa e após fazer um diagnóstico de pneumonite, descontinuar permanentemente o tratamento com **Abraxane®** e gencitabina e iniciar imediatamente o tratamento adequado e medidas de suporte.

Avaliar cuidadosamente os pacientes com 75 anos ou mais quanto a capacidade de tolerar **Abraxane®** em combinação com gencitabina. Ter atenção especial com o status de desempenho, comorbidades e risco elevado de infecções.

5.2 Gravidez, lactação e fertilidade

Categoria D: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Devido à suspeita de que **Abraxane®** possa causar defeitos congênitos sérios quando administrado durante a gravidez, as mulheres que utilizam esse medicamento devem ser aconselhadas a usarem métodos contraceptivos altamente eficazes enquanto fazem o uso de **Abraxane®** e pelo menos durante seis meses após a última dose administrada desse medicamento.

Pacientes do sexo masculino tratados com **Abraxane®** são aconselhados a usarem um método de contracepção efetivo e evitar engravidar sua parceira durante e até três meses após o tratamento.

5.2.1 Uso na gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados em gestantes usando **Abraxane®**. Mulheres com potencial de engravidar devem realizar um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com **Abraxane®**.

Se este medicamento for usado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver recebendo este medicamento, a mesma deve ser informada do risco potencial ao feto.

Suspeita-se que **Abraxane®** causa defeitos congênitos sérios quando administrado durante a gravidez.

Como outros citostáticos genotóxicos, **Abraxane®** pode ter efeitos genotóxicos.

5.2.2 Uso na lactação

Paclitaxel e/ou seus metabólitos foram excretados no leite de ratas prenhes. Devido ao potencial para reações adversas sérias em lactentes, a lactação deve ser descontinuada durante o tratamento com **Abraxane®**.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

5.2.3 Fertilidade

Abraxane® induziu infertilidade em ratos machos. Com base nos achados em animais, o paclitaxel pode comprometer a fertilidade em fêmeas.

5.3 Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Eventos adversos podem afetar a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

6.1 Interações medicamentosas

O metabolismo de paclitaxel é catalisado, em parte, pelas isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450 (vide item "3.2 – Propriedades farmacocinéticas"). Portanto, deve-se ter cautela ao administrar **Abraxane®** concomitantemente com medicamentos conhecidos por inibir (por exemplo, cetoconazol, eritromicina, fluoxetina, antifúngico imidazol, genfibrozila, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir) ou induzir (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina) tanto a CYP2C8 ou CYP3A4.

Paclitaxel e gencitabina não compartilham uma via metabólica comum. A depuração do paclitaxel é principalmente determinada pelo metabolismo mediado pela 2C8 e 3A4 do citocromo P450 seguida pela excreção biliar, enquanto gencitabina é inativada pela citidina deaminase seguido pela excreção urinária. As interações farmacocinéticas entre **Abraxane®** e gencitabina não foram avaliadas em humanos.

6.2 Interações do medicamento/teste laboratorial

Nenhuma conhecida.

6.3 Outras formas de interação

Nenhuma conhecida.

7 CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Abraxane® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Manter na embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz.

O congelamento e a refrigeração não afetam negativamente a estabilidade do produto.

Abraxane® possui prazo de validade de 36 meses a partir da sua data de fabricação.

Estabilidade da suspensão reconstituída no frasco-ampola
Abraxane® reconstituído deve ser usado imediatamente, mas pode ser armazenado por até 24 horas a 25ºC, se necessário. Se não usado imediatamente, cada frasco-ampola da suspensão reconstituída deve ser recolocado na embalagem original para protegê-lo da luz. Descartar qualquer porção não utilizada.

Estabilidade da suspensão reconstituída na bolsa de infusão
A suspensão para infusão preparada em uma bolsa de infusão, conforme recomendado, deve ser usada imediatamente, mas pode ser armazenada por até 12 horas a 25ºC e em condições de luminosidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Abraxane® apresenta-se sob a forma de pó liofilizado branco a amarelo e a suspensão reconstituída deve ser leitosa e homogênea sem partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8 POSOLOGIA E MODO DE USAR

Abraxane® deve ser administrado sob a supervisão de um médico experiente no uso de agentes quimioterápicos para o tratamento do câncer.

8.1 Instruções especiais para uso e manipulação

A suspensão reconstituída de **Abraxane®** deve ser leitosa e homogênea sem partículas visíveis. Se partículas ou sedimentação são visíveis, o frasco-ampola deve ser invertido **suavemente** novamente para garantir a ressuspensão completa antes do uso.

Abraxane® é medicamento anticâncer citotóxico e, como com outros compostos de paclitaxel potencialmente tóxicos, deve-se ter cautela ao manipular **Abraxane®**. É recomendado o uso de luvas. Se **Abraxane®** (pó liofilizado ou suspensão reconstituída) entrar em contato com a pele, lave-a imediatamente e abundantemente com sabão e água. Após a exposição tópica ao **Abraxane®**, eventos podem incluir formigamento, ardor e vermelhidão. Se **Abraxane®** entrar em contato com membranas mucosas, essas devem ser lavadas abundantemente com água.

Dada a possibilidade de extravasamento, é aconselhável monitorar rigorosamente o local de infusão para possível infiltração durante a administração do medicamento. Limitar a infusão de **Abraxane®** em 30 minutos, conforme orientado, reduz a probabilidade de reações relacionadas à infusão.

8.1.1 Reconstituição do produto e administração

Abraxane® é fornecido como um pó estéril liofilizado para reconstituição antes do uso. Cada mL da formulação reconstituída contém 5 mg/mL de paclitaxel. O volume final do produto reconstituído é de 20 mL.

Usando uma seringa estéril, injetar lentamente 20 mL da solução de 9 mg/mL de cloreto de sódio para injeção em um frasco-ampola de **Abraxane®**. Direcionar o fluxo da solução na superfície interna do frasco-ampola e levar pelo menos 1 minuto para a introdução. Não injetar a solução diretamente no liofilizado, já que isto resultaria em formação de espuma.

Assim que a adição estiver completa, deixar o frasco-ampola em repouso por no mínimo 5 minutos para garantir o umedecimento adequado da parte sólida. Em seguida, misturar e/ou inverter suavemente e lentamente o frasco-ampola por pelo menos 2 minutos até a completa dissolução de qualquer liofilizado. Evitar a formação de espuma.

Calcular o volume de administração total exato de 5 mg/mL de suspensão exigido para o paciente e retirar lentamente o volume da suspensão reconstituída de **Abraxane®** do frasco-ampola em uma seringa. Injetar a quantidade adequada de **Abraxane®** reconstituído em uma bolsa de infusão vazia e estéril [recipientes de cloreto de polivinila plastificado (PVC) e bolsas de infusão PVC ou do tipo não PVC]. O uso de recipientes de solução livre de DEHP [di(2-etilhexil) ftalato] especializados ou conjuntos de administração não são necessários para preparar ou administrar infusões de **Abraxane®**. O uso de dispositivos médicos que contêm óleo de silicone como um lubrificante (ou seja, seringas e bolsas de infusão) para reconstituir e administrar **Abraxane®** pode resultar na formação de filamentos proteicos.

Inspecionar visualmente a suspensão reconstituída de **Abraxane®** na bolsa de infusão antes da administração. Se forem observados filamentos, administrar a suspensão reconstituída de **Abraxane®** em um filtro de 15 µm. Não usar um filtro com um tamanho de poro menor do que 15 µm.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para material particulado e descoloração antes da administração, sempre que a solução e recipiente permitirem.

8.1.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

8.2 Adultos

8.2.1 Adenocarcinoma de pâncreas

A dose recomendada de **Abraxane®** é 125 mg/m^2, administrada como uma infusão intravenosa durante 30-40 minutos nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. A dose recomendada de gencitabina é 1000 mg/m^2,

administrada como uma infusão intravenosa durante 30-40 minutos iniciando imediatamente após a conclusão da administração de **Abraxane®** nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias.

Ajustes de dose durante o tratamento de adenocarcinoma de pâncreas

Reduções do nível de dose para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas são fornecidas na Tabela 4: Reduções do nível de dose para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas.

Recomendação e modificações de dose para neutropenia e trombocitopenia no início de um ciclo ou dentro de um ciclo para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas são fornecidas na Tabela 5: Recomendação e modificações de dose para neutropenia e/ou trombocitopenia no início de um ciclo ou dentro de um ciclo para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas.

Modificações de dose para outras reações adversas ao medicamento em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas são fornecidas na

Tabela 6: Modificações de dose para outras reações adversas ao medicamento em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas.

Tabela 4: Reduções do nível de dose para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas

Nível de dose	**Dose de Abraxane® (mg/m²)**	**Dose de gencitabina (mg/m²)**
Dose completa	125	1000
1ª redução do nível de dose	100	800
2ª redução do nível de dose	75	600
Se redução adicional de dose for exigida	Descontinuar o tratamento	Descontinuar o tratamento

Tabela 5: Recomendação e modificações de dose para neutropenia e/ou trombocitopenia no início de um ciclo ou dentro de um ciclo para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas

Dia do ciclo	**Contagem de ANC (células/mm³)**		**Contagem de plaquetas (células/mm³)**	**Dose de Abraxane®**	**Dose de gencitabina**
Dia 1	≥ 1500	E	≥ 100.000	Tratar a tempo em níveis de dose atuais	
	< 1500	OU	< 100.000	Adiamento das doses até recuperação	
Dia 8	≥ 1000	E	≥ 75.000	Tratar a tempo em níveis de dose atuais	
	≥ 500, mas < 1000	OU	≥ 50.000, mas < 75.000	Reduzir as doses em 1 nível de dose	
	< 500	OU	< 50.000	Doses suspensas	
Dia 15: SE as doses do Dia 8 foram administradas sem modificação:					
Dia 15	≥ 1000	E	≥ 75.000	Tratar a tempo em níveis de dose atuais	
	≥ 500, mas < 1000	OU	≥ 50.000, mas < 75.000	Tratar com nível de dose do Dia 8 e seguir com os fatores de crescimento de leucócitos OU Reduzir as doses em 1 nível de dose a partir das doses do Dia 8	
	< 500	OU	< 50.000	Suspender as doses	
Dia 15: SE as doses do Dia 8 foram reduzidas:					
Dia 15	≥ 1000	E	≥ 75.000	Retornar ao nível de dose do Dia 1 e seguir com os fatores de crescimento de leucócitos OU Tratar com as mesmas doses do Dia 8	

	≥ 500, mas < 1000	OU	≥ 50.000, mas < 75.000	Tratar com nível de dose do Dia 8 e seguir com os fatores de crescimento de leucócitos OU Reduzir as doses em 1 nível de dose a partir das doses do Dia 8
	< 500	OU	< 50.000	Suspender as doses
Dia 15: SE as doses do Dia 8 foram suspensas:				
Dia 15	≥ 1000	E	≥ 75.000	Retornar ao nível de dose do Dia 1 e seguir com os fatores de crescimento de leucócitos OU Reduzir as doses em 1 nível de dose a partir das doses do Dia 1
	≥ 500, mas < 1000	OU	≥ 50.000, mas < 75.000	Reduzir 1 nível de dose e seguir com os fatores de crescimento de leucócitos OU Reduzir as doses em 2 níveis de dose a partir das doses do Dia 1
	< 500	OU	< 50.000	Suspender as doses

Tabela 6: Modificações de dose para outras reações adversas ao medicamento em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas

Reação adversa ao medicamento	Dose de Abraxane®	Dose de gencitabina
Neutropenia febril: Grau 3 ou 4	Doses suspensas até que a resolução da febre e ANC ≥ 1500; retomar no nível de dose reduzido[a]	
Neuropatia periférica: Grau 3 ou 4	Suspender a dose até que melhore para Grau ≤ 1; Retomar no próximo nível de dose inferior[a]	Tratar com a mesma dose
Toxicidade cutânea: Grau 2 ou 3	Reduzir para o próximo nível de dose inferior[a]; descontinuar o tratamento se a reação adversa ao medicamento persistir	
Toxicidade gastrintestinal: Mucosite ou diarreia de Grau 3	Suspender as doses até que melhore para Grau ≤ 1; Retomar no próximo nível de dose inferior[a]	

[a]Vide Tabela 4: Reduções do nível de dose para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas para reduções do nível de dose.

8.3 Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de **Abraxane®** em crianças (menores de 18 anos) não foram estabelecidas. Portanto, **Abraxane®** não é recomendada para uso pediátrico.

8.4 Idosos

Nenhuma recomendação adicional de dose, exceto aquelas recomendadas para todos os pacientes, é necessária para pacientes com 65 anos ou mais (vide item "8.2.1 – Adenocarcinoma de pâncreas").

8.5 Uso em pacientes com função renal comprometida

Ajuste da dose inicial de **Abraxane®** não é exigido para pacientes com comprometimento renal leve a moderado (depuração de creatinina estimada ≥ 30 a < 90 mL/min). Há dados insuficientes para permitir recomendações de dose em pacientes com comprometimento renal grave ou nefropatia em estágio terminal (depuração de creatinina estimada < 30 mL/min) (vide item "3.2.7 – Farmacocinética no comprometimento renal").

8.6 Uso em pacientes com função hepática comprometida

Para pacientes com comprometimento hepático leve (bilirrubina total > 1 a ≤ 1,5 x LSN e aspartato aminotransferase ≤ 10 x LSN), nenhum ajuste de dose é exigido. Tratar com as mesmas doses indicadas para pacientes com função hepática normal.

Há dados insuficientes para permitir recomendações de dose para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas metastático que apresentam comprometimento hepático grave.

Para pacientes com bilirrubina total > 5 x LSN ou aspartato aminotransferase > 10 x LSN, há dados insuficientes para permitir recomendações de dose (vide itens "5 – ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "3.2.8 – Farmacocinética no comprometimento hepático").

9 REAÇÕES ADVERSAS

As estimativas de frequência para reações adversas são definidas como: Muito comum (≥ 1/10); Comum (≥ 1/100 a < 1/10); Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); Muito rara (< 1/10.000) e Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis – relatos espontâneos).

9.1 Dados de estudos clínicos

9.1.1 Adenocarcinoma de pâncreas

Reações adversas foram avaliadas em 421 pacientes tratados com **Abraxane®** e gencitabina e 402 pacientes tratados com monoterapia de gencitabina que receberam tratamento sistêmico de primeira linha para adenocarcinoma de pâncreas metastático em um estudo clínico multicêntrico, multinacional, randomizado, controlado e aberto.

A Tabela 7: Anormalidades hematológicas detectadas pelo laboratório no estudo clínico de adenocarcinoma de pâncreas fornece a frequência e gravidade das anormalidades hematológicas detectadas pelo laboratório para o grupo de **Abraxane®**/gencitabina e grupo de gencitabina.

Tabela 7: Anormalidades hematológicas detectadas pelo laboratório no estudo clínico de adenocarcinoma de pâncreas

	Abraxane® (125 mg/m²)/ gencitabina		**Gencitabina**	
	Graus 1-4 (%)	**Graus 3-4 (%)**	**Graus 1-4 (%)**	**Graus 3-4 (%)**
Anemia [a,b]	97	13	96	12
Neutropenia [a,b]	73	38	58	27
Trombocitopenia [b,c]	74	13	70	9

[a] 405 pacientes avaliados no grupo tratado com **Abraxane®**/gencitabina
[b] 388 pacientes avaliados no grupo tratado com gencitabina
[c] 404 pacientes avaliados no grupo tratado com **Abraxane®**/gencitabina

A Tabela 8: Reações adversas relatadas por ≥ 10% dos pacientes no estudo clínico de adenocarcinoma de pâncreas (por classe de sistema e órgãos e termo preferido do MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities) fornece a frequência e gravidade de reações adversas por classe de sistema e órgãos/termo preferido que foram relatadas por ≥ 10% dos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas que receberam **Abraxane®** e gencitabina ou monoterapia de gencitabina. Dentro de cada agrupamento de classe de sistema e órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de frequência.

Tabela 8: Reações adversas relatadas por ≥ 10% dos pacientes no estudo clínico de adenocarcinoma de pâncreas (por classe de sistema e órgãos e termo preferido do MedDRA - *Medical Dictionary for Regulatory Activities*)

Classe de sistema e órgãos	Frequência	Termo preferido	Abraxane® (125 mg/m²) e gencitabina (N = 421)		Gencitabina (N = 402)	
			Todos os graus	Grau 3 ou maior	Todos os graus	Grau 3 ou maior
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Fadiga	248 (59%)	77 (18%)	183 (46%)	37 (9%)
		Edema periférico	194 (46%)	13 (3%)	122 (30%)	12 (3%)
		Pirexia	171 (41%)	12 (3%)	114 (28%)	4 (1%)
		Astenia	79 (19%)	29 (7%)	54 (13%)	17 (4%)
		Calafrios	49 (12%)	0	35 (9%)	0
Distúrbios gastrintestinais	Muito comum	Náusea	228 (54%)	27 (6%)	192 (48%)	14 (3%)
		Diarreia	184 (44%)	26 (6%)	95 (24%)	6 (1%)
		Vômito	151 (36%)	25 (6%)	113 (28%)	15 (4%)
		Constipação	126 (30%)	12 (3%)	111 (28%)	7 (2%)
		Dor abdominal	98 (23%)	27 (6%)	89 (22%)	32 (8%)
		Dor abdominal superior	43 (10%)	10 (2%)	28 (7%)	3 (1%)
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	Muito comum	Alopecia	212 (50%)	6 (1%)	21 (5%)	0
		Erupção cutânea	117 (28%)	7 (2%)	39 (10%)	2 (< 1%)
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Neuropatia periférica[a]	227 (54%)	70 (17%)	51 (13%)	3 (1%)
		Disgeusia	68 (16%)	0	33 (8%)	0
		Dor de cabeça	60 (14%)	1 (< 1%)	38 (9%)	1 (< 1%)
		Tontura	48 (11%)	3 (1%)	34 (8%)	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Muito comum	Apetite diminuído	152 (36%)	23 (5%)	104 (26%)	8 (2%)
		Desidratação	87 (21%)	31 (7%)	45 (11%)	10 (2%)
		Hipocalemia	52 (12%)	18 (4%)	28 (7%)	6 (1%)
Distúrbios respiratórios,	Muito comum	Tosse	72 (17%)	0	30 (7%)	0

torácicos e mediastinais		Dispneia	72 (17%)	12 (3%)	62 (15%)	11 (3%)
		Epistaxe	64 (15%)	1 (< 1%)	14 (3%)	1 (< 1%)
Investigações	Muito comum	Peso diminuído	57 (14%)	1 (< 1%)	48 (12%)	2 (< 1%)
		Alanina aminotransferase aumentada	46 (11%)	13 (3%)	36 (9%)	15 (4%)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	Dor na extremidade	48 (11%)	3 (1%)	24 (6%)	3 (1%)
		Artralgia	47 (11%)	3 (1%)	13 (3%)	1 (< 1%)
		Mialgia	44 (10%)	4 (1%)	15 (4%)	0
Transtornos psiquiátricos	Muito comum	Insônia	64 (15%)	0	46 (11%)	3 (1%)
		Depressão	51 (12%)	1 (< 1%)	24 (6%)	0
	Comum	Ansiedade	35 (8%)	1 (< 1%)	45 (11%)	7 (2%)

[a]Neuropatia periférica avaliada usando a consulta ao MedDRA SMQ (Standardized MedDRA Query) v15.0 (amplo escopo). SMQ é um agrupamento de diversos termos preferidos do MedDRA para registrar um conceito médico.

Reações adversas adicionais clinicamente relevantes e que foram relatadas por < 10% dos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas que receberam **Abraxane®**/gencitabina incluíram:

Distúrbios gerais e condições do local da administração: reação no local da infusão (comum)
Distúrbios gastrintestinais: estomatite, boca seca, obstrução intestinal, colite (comum)
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo: prurido, pele seca, alteração ungueal, rubor (comum)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: pancitopenia (comum), púrpura trombocitopênica trombótica (incomum)
Distúrbios do sistema nervoso: paralisia do nervo VII (incomum)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: congestão nasal, pneumonite[a,1] (comum), garganta seca, ressecamento nasal (incomum)
Infecções e infestações: candidíase oral, pneumonia, sepse (comum)
Investigações: aspartato aminotransferase aumentado, bilirrubina sérica aumentada, creatinina sérica aumentada (comum)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor óssea, fraqueza muscular (comum)
Distúrbios vasculares: hipotensão, hipertensão (comum)
Distúrbios cardíacos: taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva (comum)
Distúrbios oftalmológicos: lacrimejamento aumentado (comum), edema macular cistoide (incomum)
Distúrbios hepatobiliares: colangite (comum)
Distúrbios renais e urinários: insuficiência renal aguda (comum), síndrome urêmica hemolítica (incomum)

[a] Pneumonite é avaliada usando a consulta ao MedDRA SMQ v15.1 de pneumopatia intersticial. SMQ é um agrupamento de diversos termos preferidos do MedDRA para registrar um conceito médico.[1]

Neuropatia periférica

Para **Abraxane®** e gencitabina, o tempo mediano para a primeira ocorrência de neuropatia periférica de Grau 3 foi 140 dias, e o tempo mediano para a melhora da neuropatia periférica de Grau 3 a Grau 0 ou 1 foi 29 dias. Dos pacientes com o tratamento interrompido devido à neuropatia periférica, 44% (31/70 pacientes) foram capazes de retomar **Abraxane®** em uma dose reduzida. Nenhum paciente tratado com **Abraxane®**/gencitabina apresentou neuropatia periférica de Grau 4.

Sepse

Sepse foi relatada em uma taxa de 5% em pacientes com ou sem neutropenia que receberam **Abraxane®** em combinação com gencitabina. Complicações devido ao câncer pancreático de base, especialmente obstrução biliar ou presença de stent biliar, foram identificadas como fatores contribuintes significativos. Se um paciente se tornar febril (independente da contagem de neutrófilos), iniciar o tratamento com antibióticos de amplo espectro. Para neutropenia febril, suspender **Abraxane®** e gencitabina até que a febre seja resolvida e ANC ≥ 1500, em seguida retomar o tratamento em níveis de dose reduzidos (vide item "8.2.1 – Adenocarcinoma de pâncreas").

Pneumonite

Pneumonite foi relatada em uma taxa de 4% com o uso de **Abraxane®** em combinação com gencitabina. Das 17 reações adversas ao medicamento de pneumonite no braço de **Abraxane®**/gencitabina, 2 tiveram um resultado fatal. Monitorar os pacientes rigorosamente para sinais e sintomas de pneumonite. Após descartar a etiologia infecciosa e após fazer um diagnóstico de pneumonite, descontinuar permanentemente o tratamento com **Abraxane®** e gencitabina e iniciar imediatamente o tratamento adequado e medidas de suporte.

Reações adversas resultando em morte dentro de 30 dias da última dose da droga em estudo foram relatadas por 4% dos pacientes no grupo de **Abraxane®** e gencitabina e por 4% dos pacientes no grupo de gencitabina.

Dos 421 pacientes no estudo randomizado que receberam **Abraxane®** e gencitabina, 41% tinham 65 anos ou mais e 10% tinham 75 anos ou mais. Diarreia, apetite diminuído, desidratação e epistaxe foram mais frequentes em pacientes com 65 anos ou mais em comparação com pacientes com menos de 65 anos de idade. Em pacientes com 75 anos ou

mais que receberam **Abraxane®** e gencitabina, houve uma incidência maior de reações adversas sérias e reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento. Avaliar cuidadosamente os pacientes com 75 anos ou mais para a capacidade de tolerar **Abraxane®** em combinação com gencitabina. Dar consideração especial ao status de desempenho, comorbidades e risco aumentado de infecções.

9.1.2 Câncer de mama metastático

Embora **Abraxane®** não seja indicado para o tratamento de câncer de mama metastático, eventos cardiovasculares graves, possivelmente relacionados com **Abraxane®** em monoterapia sob uma dose de 260 mg/m^2 a cada 3 semanas, ocorreram em cerca de 3% dos pacientes em um estudo de fase 3. Esses eventos incluíam isquemia cardíaca/infarto, dor torácica, parada cardíaca, taquicardia supraventricular, edema, trombose, tromboembolismo pulmonar, embolia pulmonar e hipertensão. Foram reportados casos de ataques cerebrovasculares (acidente vascular cerebral ou derrame) e ataques isquêmicos transitórios.

9.2 Dados pós-comercialização

Tabela 9: Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização (por classe de sistema e órgãos e termo preferido do MedDRA em ordem alfabética)

Classe de sistema e órgãos	Termo preferido
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Pancitopenia
Distúrbios cardíacos	Bloqueio atrioventricular
Distúrbios oftalmológicos	Edema macular cistoide
Distúrbios metabólicos	Síndrome de lise tumoral
Distúrbios do sistema nervoso	Paralisias de nervo craniano, paresia da corda vocal
Distúrbios cutâneos/subcutâneos	Eritema, erupção cutânea máculo-papular, eritrodisestesia palmar-plantar em pacientes anteriormente expostos à capecitabina, reação de fotossensibilidade, esclerodermia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica
Lesão, intoxicação e complicações decorrentes de procedimentos	Fenômeno de traços de radiação
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Pneumonite, pneumonite por radiação
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Extravasamento
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade grave

Edema macular cistoide

Houve casos raros relatados (< 1/1000 pacientes) de acuidade visual reduzida devido ao edema macular cistoide durante o tratamento com **Abraxane®**, bem como com outros taxanos. Espera-se que o edema macular cistoide possa ser resolvido após a cessação do tratamento.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10 SUPERDOSE

Não há nenhum antídoto conhecido para superdose de **Abraxane®**. As complicações primárias previstas de superdose consistiriam de supressão da medula óssea, neuropatia periférica e mucosite.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

United Medical
Uma companhia Knight Therapeutics

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2576.0033.001-1

Importado e Registrado por:
United Medical Ltda.
São Paulo - SP
CNPJ: 68.949.239/0001-46

Produzido por:
Simtra Deutschland GmbH,
Halle/Westfalen, Alemanha
ou
Rois Phoenix Inc.,
Phoenix, Arizona, Estados Unidos

SAC 0800-770-5180
sac.brasil@knighttx.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/09/2026.

Knight® e uma marca registrada de Knight Therapeutics Inc.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
19/01/2022	0246979/22-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2021	2873534/21-0	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	18/10/2021	Inclusão inicial	VP/VPS	100 mg
23/08/2022	4597441/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/08/2022	4597441/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/08/2022	Alteração de dados do Responsável Técnico	VP/VPS	100 mg
21/09/2023	1002680/23-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/10/2022	4862197/22-8	11041 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	21/08/2023	Inclusão do Novo Local de Fabricação do Medicamento e atualizações RDC 768/22	VP/VPS	100 mg
10/05/2024	0625493/24-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VP/VPS	100 mg

05/07/2024	0922936/24-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/05/2024	0625736/24-9	10726 - Informações de Farmacovigilância	10/05/2024	Uso na gravidez Gravidez, lactação e fertilidade Dizeres legais	VP/VPS	100 mg
10/12/2025	1586021/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto te mpo posso guardar este me dicamento? 8. Quais os males que este me dicamento pode me causar? III – Dizeres legais VPS 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. posologia e modo de usar 9 Reações adversas III – Dizeres legais	VP/VPS	100 mg
25/09/2026	Será gerado após o protocolo	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/08/2026	0877435/26-0 e 0877443/26-2	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	25/08/2026	VP III – Dizeres legais VPS III – Dizeres legais	VP/VPS	100 mg