



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-011134-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011134-17-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TARVEXOL / PACLITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE / PACLITAXEL 30 mg; aprobada por Certificado N° 57.032

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TARVEXOL / PACLITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE / PACLITAXEL 30 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-06086239-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF2018-06086097-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.032 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011134-17-7

PROYECTO DE PROSPECTO**Tarvexol®****Paclitaxel****30 mg/5 ml - 100 mg/16,7 ml - 150 mg/25 ml****210 mg/35 ml - 300 mg/50 ml - 600 mg/100 ml**

Solución Inyectable

Industria Austríaca

Venta bajo receta archivada

FORMULACada frasco ampolla de la solución concentrada de Tarvexol **30 mg/5 ml** contiene:

Paclitaxel..... 30,000 mg

Excipientes: Aceite de ricino polioxietileno 2,612 g; Etanol anhidro 2,008 g.

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Tarvexol **100 mg/16,7 ml** contiene:

Paclitaxel..... 100,200 mg

Excipientes: Aceite de ricino polioxietileno 8,724 g; Etanol anhidro 6,708 g.

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Tarvexol **150 mg/25 ml** contiene:

Paclitaxel..... 150,000 mg

Excipientes: Aceite de ricino polioxietileno 13,060 g; Etanol anhidro 10,042 g.

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Tarvexol **210 mg/35 ml** contiene:

Paclitaxel..... 210,000 mg

Excipientes: Aceite de ricino polioxietileno 18,284 g; Etanol anhidro 14,058 g.

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Tarvexol **300 mg/50 ml** contiene:

Paclitaxel..... 300,000 mg

Excipientes: Aceite de ricino polioxietileno 26,120 g; Etanol anhidro 20,083 g.

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Tarvexol **600 mg/100 ml** contiene:

Paclitaxel..... 600,000 mg

Excipientes: Aceite de ricino polioxietileno 52,240 g; Etanol anhidro 40,166 g.

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico.

INDICACIONES**Carcinoma de ovario:** en primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, paclitaxel está indicado, en combinación con cisplatino, para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de ovario o con enfermedad residual (> 1 cm), tras laparotomía inicial.

En segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, paclitaxel está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras el fracaso de la terapia estándar con derivados del platino.

Carcinoma de mama: en el tratamiento adyuvante, paclitaxel está indicado para el tratamiento de aquellos pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, después de haber recibido la combinación de antraciclina y ciclofosfamida (tratamiento AC). El tratamiento

adyuvante con paclitaxel debería considerarse como una alternativa a la continuación del tratamiento AC.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tanto en combinación con una antraciclina en pacientes en los que el tratamiento con antraciclinas está indicado, o en combinación con trastuzumab, en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 en el rango 3+ determinado por inmunohistoquímica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

Como agente único, paclitaxel está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico de mama en pacientes que han fracasado o no son candidatos a la terapia estándar con derivados de antraciclina.

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado: paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) en pacientes que no son candidatos a cirugía potencialmente curativa y/o radioterapia.

Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA: paclitaxel está indicado para el tratamiento de los pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado (SK) vinculado al SIDA, para los cuales ha fracasado una terapia previa con antraciclina liposomal.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, taxanos.

Código ATC: L01CD01.

Mecanismo de acción

Paclitaxel es un agente antimicrotubular que estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización. Esta estabilidad provoca la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red microtubular, que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Además paclitaxel induce la formación de grupos anormales o haces de microtúbulos durante el ciclo celular y de ásteres múltiples de microtúbulos durante la mitosis.

Seguridad y eficacia clínica

Carcinoma de ovario

En la quimioterapia de primera línea para el carcinoma de ovario, se investigó la seguridad y eficacia clínica de paclitaxel en dos estudios (vs. Ciclofosfamida/Cisplatino). En ambos estudios, los pacientes tratados con paclitaxel en combinación con cisplatino tuvieron un incremento significativo en la tasa de respuesta, así como también una prolongación significativa del tiempo de supervivencia comparado con la terapia estándar.

Aquellos pacientes que recibieron paclitaxel como infusión por 3 horas, seguido de cisplatino mostraron un incremento en la incidencia de neurotoxicidad y artralgia/mialgia, y un descenso en la incidencia de la mielosupresión comparado con pacientes tratados con ciclofosfamida/cisplatino.

Carcinoma de mama

En la terapia adyuvante del carcinoma de mama, se trataron pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos con terapia adyuvante de paclitaxel o no recibieron quimioterapia, luego de recibir cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida. En general, las pacientes tratadas con paclitaxel tuvieron una reducción significativa del riesgo de recurrencia de la enfermedad en relación a las pacientes que habían recibido tratamiento AC solo, y una reducción significativa en el riesgo de muerte en relación a las pacientes que habían recibido tratamiento AC solo. Los análisis retrospectivos mostraron beneficio en todos los subconjuntos de

pacientes. El estudio no investigó el efecto de la ampliación de la terapia AC más allá de cuatro ciclos. En base sólo a este estudio no puede excluirse que los efectos observados podrían deberse en parte a la diferencia en la duración de la quimioterapia entre los dos grupos (AC, 4 ciclos; AC + paclitaxel, 8 ciclos). Por lo tanto, el tratamiento adyuvante con paclitaxel deberá considerarse como una alternativa a la ampliación de la terapia AC.

En un segundo estudio clínico amplio sobre el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos, se aleatorizó a pacientes para recibir o no cuatro ciclos de paclitaxel en una dosis mayor de 225 mg/m² seguidos de cuatro ciclos de AC. Las pacientes tratadas con paclitaxel tuvieron una reducción significativa en el riesgo de recurrencia de la enfermedad en relación con las pacientes que recibieron AC solo; el tratamiento con paclitaxel se asoció a una reducción en el riesgo de muerte. Todos los análisis por subgrupos fueron favorables al grupo de paclitaxel.

Se evaluó la eficacia y seguridad de paclitaxel en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico en dos estudios.

En el primer estudio, la combinación de doxorubicina en bolo (50 mg/m²) seguida después de 24 horas, de paclitaxel (220 mg/m² en perfusión de 3 horas) (AT), fue comparada con el tratamiento estándar FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²), ambos administrados cada tres semanas durante ocho ciclos. Se incluyó a pacientes con cáncer de mama metastásico, que no habían recibido quimioterapia previa o que sólo habían recibido quimioterapia sin antraciclina en el tratamiento adyuvante. Los resultados mostraron una diferencia significativa en el tiempo hasta la progresión para los pacientes que recibieron AT en comparación con aquellos que habían recibido FAC. La mediana de supervivencia favorecía la combinación de paclitaxel/doxorubicina frente a FAC. En el grupo de tratamiento AT y FAC, el 44% y el 48% respectivamente recibieron quimioterapia continuada que incluía taxanos en un 7% y 50% respectivamente. El índice de respuesta global también fue significativamente mayor en el grupo AT en comparación con el grupo FAC. Se observaron respuestas completas en el 19% de los pacientes del grupo paclitaxel/doxorubicina frente al 8% de las pacientes del grupo FAC. Posteriormente se han confirmado todos los resultados de eficacia tras una revisión independiente en condiciones ciegas.

En el segundo estudio pivotal, se evaluaron la eficacia y la seguridad de paclitaxel y trastuzumab en combinación en un análisis planificado de subgrupos (pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclina). La eficacia de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclina, no ha sido demostrada. Se comparó la combinación de trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg y después 2 mg/kg semanal) y paclitaxel (175 mg/m²) en perfusión de 3 horas, cada tres semanas, con paclitaxel en monoterapia (175 mg/m²) en perfusión de 3 horas, cada tres semanas en 188 pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 (2+ ó 3+ determinado por inmunohistoquímica), que habían sido tratados previamente con antraciclina. Paclitaxel se administró cada tres semanas durante al menos 6 ciclos, mientras que trastuzumab se administró semanalmente hasta la progresión de la enfermedad. El estudio mostró un beneficio significativo para la combinación paclitaxel/trastuzumab en términos de tiempo hasta la progresión, índice de respuesta y duración de la respuesta en comparación con paclitaxel en monoterapia. La toxicidad más significativa observada con la combinación paclitaxel/trastuzumab fue la insuficiencia cardíaca.

En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, la combinación de paclitaxel 175 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² se ha evaluado en dos ensayos en Fase III. Ambos fueron estudios randomizados, en uno de ellos el tratamiento de referencia fue cisplatino 100 mg/m², y en el otro fue tenipósido 100 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m².

Los resultados en ambos estudios fueron similares. En cuanto a los resultados de mortalidad, no hubo diferencia significativa entre el régimen con paclitaxel y los de referencia. De forma similar, para la supervivencia libre de enfermedad no se observó una diferencia significativa entre los tratamientos. Hubo un beneficio significativo en términos de tasa de respuesta clínica. Los resultados de calidad de vida sugieren un beneficio para los regímenes que incluyen paclitaxel en cuanto a la pérdida del apetito y una clara evidencia de inferioridad de los mismos en cuanto a la neuropatía periférica.

La eficacia y la inocuidad de paclitaxel fueron analizadas en un estudio único no comparativo con pacientes que presentaban un sarcoma de Kaposi diseminado y que habían recibido previamente un tratamiento por quimioterapia sistémico. El objetivo mayor de este estudio era evaluar la recesión tumoral. La tasa global de éxito (recesión total o parcial) fue de un 57% (intervalo de confianza entre el 44 y el 70%) después de 15 ciclos de tratamiento en los pacientes resistentes a los liposomas de antraciclina. Más de la mitad de las recesiones eran visibles después de los 3 primeros ciclos. Entre los pacientes resistentes a los liposomas de antraciclina, las tasas de recesión eran comparables, entre los pacientes que nunca habían tomado inhibidores de proteasas (55.6 %) y los que habían tomado al menos 2 meses antes del tratamiento por paclitaxel (60,9%). La mediana del tiempo tras el cual hubo progresión en la población de referencia fue de 468 días (IC 95%= 257-NC). La supervivencia mediana para el paclitaxel no pudo determinarse pero la duración era de 617 días para el 95% de la población investigada.

Propiedades farmacocinéticas

Después de su administración intravenosa, paclitaxel presenta una disminución bifásica de sus concentraciones plasmáticas.

La farmacocinética de paclitaxel se determinó con dosis de 135 y 175 mg/m² en infusiones continuas de 3 y 24 horas. El valor medio estimado de la vida media terminal osciló de 3,0 a 52,7 horas, y el valor medio del aclaramiento corporal total, de acuerdo con un modelo no compartimental, osciló de 11,6 a 24,0 l/h/m²; el aclaramiento corporal total pareció disminuir a concentraciones plasmáticas elevadas de paclitaxel. El volumen medio de distribución en estado de equilibrio, osciló en un rango de 198 a 688 l/m², lo que indicó la presencia de una distribución extravascular importante y/o fijación tisular.

Con la infusión de 3 horas, el incremento de dosis presenta una farmacocinética no lineal. El incremento del 30% de la dosis de 135 mg/m² a 175 mg/m² produjo un aumento de los valores de C_{máx} y AUC_{0→∞} del 75% y del 81%, respectivamente.

Después de una dosis intravenosa de 100 mg/m², administrada en forma de infusión durante 3 horas a 19 pacientes que sufrían SK, la C_{máx} fue 1.530 ng/ml (rango 761 -2.860 ng/ml) y la AUC media fue 5.619 ng.hr/ml (rango 2.609 – 9.428 ng.hr/ml). El aclaramiento fue 20,6 l/h/m² (rango 11-38) y el volumen de distribución fue 291 l/m² (rango 121-638). El promedio de la vida media de eliminación terminal fue de 23,7 horas (rango 12-33).

La variabilidad interindividual en la exposición sistémica a paclitaxel fue mínima. No hubo evidencia de acumulación de paclitaxel con la administración de varios ciclos de tratamiento.

En estudios *in vitro*, el fármaco se fijó en un 89-98% a proteínas plasmáticas en humanos. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no modificó la unión de paclitaxel a proteínas plasmáticas.

La disposición metabólica de paclitaxel en el hombre no ha sido totalmente establecida. Los valores medios de la recuperación urinaria del fármaco no modificados, se han estimado entre 1,3 a 12,6% de la dosis administrada, lo que indica la presencia de un aclaramiento no renal importante. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar pueden ser el mecanismo principal de distribución de paclitaxel. Paclitaxel se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P450.

Después de la administración de paclitaxel radiomarcado, una media del 26,2 y 6% de la radiactividad fue excretada en las heces en forma de 6 α -hidroxipaclitaxel, 3'-p-hidroxipaclitaxel y 6 α -3'-p-dihidroxipaclitaxel respectivamente. La formación de estos metabolitos hidroxilados está catalizada por CYP2C8, -3A4 y ambos, -2C8 y -3A4, respectivamente. No se ha estudiado formalmente el efecto de la alteración hepática o renal sobre distribución de paclitaxel tras infusión continua de 3 horas. Los parámetros farmacocinéticos de un paciente sometido a hemodiálisis al que se administró paclitaxel 135 mg/m² en infusión de 3 horas, se mantuvieron en el rango definido para los pacientes no dializados.

En ensayos clínicos donde paclitaxel y doxorrubicina fueron administrados concomitantemente, la distribución y eliminación de doxorrubicina y sus metabolitos se prolongó. La exposición plasmática total para doxorrubicina fue 30% más elevada cuando paclitaxel se administraba inmediatamente después, lo que no sucedía cuando había un intervalo de 24 horas entre la administración de ambos fármacos.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN

La administración de paclitaxel 6 mg/ml debe ser reservada a unidades especializadas en la administración de agentes citotóxicos y debe ser administrado únicamente bajo la supervisión de un oncólogo calificado (*ver Precauciones especiales para la administración*). La solución debe ser diluída previa a su uso y debe ser administrada únicamente por vía intravenosa.

Previamente a la administración de paclitaxel, todos los pacientes deberán recibir una premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H2, por ejemplo:

Medicamento	Dosis	Administración previa a paclitaxel
Dexametasona	20 mg oral* o IV	Para administración oral: 12 y 6 horas aproximadamente, o Para administración IV: 30 a 60 minutos.
Difenhidramina**	50 mg IV	30 a 60 minutos
Cimetidina o Ranitidina	300 mg IV o 50 mg IV	30 a 60 minutos

* 8-20 mg para pacientes SK.

** o un antihistamínico equivalente, p. ej., clorfeniramina.

Paclitaxel debe administrarse a través de un filtro en serie provisto de una membrana microporosa $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (*ver Precauciones especiales para la administración*).

Carcinoma de ovario

Primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario

Aunque se están estudiando otras pautas de dosificación, se recomienda un régimen de combinación de paclitaxel y cisplatino. De acuerdo a la duración de la infusión, se recomiendan las siguientes dosis: 175 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de una dosis de 75 mg/m² de cisplatino cada tres semanas, o 135 mg/m² de paclitaxel en una infusión de 24 horas, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrado durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Carcinoma de mama

Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrado durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos, durante cuatro ciclos y a continuación del tratamiento AC.

Primera línea de quimioterapia de carcinoma de mama

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorrubicina (50 mg/m²), debe administrarse 24 horas después de la doxorrubicina. La dosis recomendada de paclitaxel es 220 mg/m² por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (*ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² administrados por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos. La infusión de paclitaxel puede comenzar al día siguiente de la dosis de inicio de trastuzumab o inmediatamente después de las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Segunda línea de quimioterapia de carcinoma de mama

La dosis recomendada de paclitaxel es 175 mg/m² administrados durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento del CPNM avanzado

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrado durante un período de 3 horas, seguido de 80 mg/m² de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento de SK vinculado al SIDA

La dosis recomendada de paclitaxel es de 100 mg/m², administrada en una infusión intravenosa de 3 horas, cada dos semanas.

Las dosis posteriores de paclitaxel deberán administrarse según la tolerancia de cada paciente. La administración de paclitaxel no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea \geq a 1.000/mm³ y el de plaquetas \geq a 75.000/mm³. Los pacientes que presenten una neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<$ 500/mm³ durante \geq 7 días), neuropatía periférica grave o mucositis (grado 3 o mayor), deberán recibir una dosis reducida en un 25% a 75 mg/m² en los ciclos sucesivos (*ver Advertencias y Precauciones*).

Ajustes de dosis durante el tratamiento

Carcinoma de mama metastásico, cáncer de ovario y carcinoma de pulmón no microcítico

La administración de paclitaxel no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea \geq a 1.500/mm³ y el de plaquetas \geq a 100.000/mm³. Los pacientes que presenten una neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<$ 500/mm³ durante \geq 7 días) o neuropatía periférica grave, deberán recibir una dosis reducida en un 20% (CPNM y tratamiento de primera línea para cáncer de ovario) o 25% (carcinoma de mama metastásico y cáncer de ovario) en los ciclos sucesivos. Los pacientes que experimenten mucositis (grado 2 o mayor) durante el tratamiento con paclitaxel, deberán recibir una dosis reducida en un 25% en los ciclos sucesivos.

Pacientes con alteración hepática

Los datos disponibles no son adecuados como para recomendar una modificación de la dosis en los pacientes con alteración hepática moderada o medianamente severa (*ver Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Pacientes con insuficiencia renal

No existen datos suficientes para recomendar una dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de paclitaxel en niños menores de 18 años debido a la falta de información sobre seguridad y eficacia en los mismos.

CONTRAINDICACIONES

Paclitaxel está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave a paclitaxel o a algún excipiente, especialmente al aceite de ricino polioxietileno (ricinoleato de macroglicerol) (*ver Advertencias y Precauciones*).

Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia y no debe administrarse a pacientes con un recuento basal de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK).

Paclitaxel también está contraindicado en pacientes con SK que sufren infecciones concurrentes, graves e incontroladas.

Paclitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

ADVERTENCIAS

Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la utilización de quimioterapia anticancerosa. Teniendo en cuenta que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad significativas, es necesario disponer de los medios adecuados para tratarlas.

Dado que existe la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorear cuidadosamente el sitio de la infusión para detectar una posible infiltración durante la administración del fármaco. Los pacientes deberán ser premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas- H_2 (*ver Posología/dosificación-modo de administración*).

Paclitaxel debe administrarse previamente a cisplatino cuando se utilice en combinación (*ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad significativas, caracterizadas por disnea e hipotensión que requirieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada, se presentaron en $< 1\%$ de los pacientes que recibieron paclitaxel tras una premedicación adecuada. Estas reacciones probablemente estén mediadas por histamina. En caso de reacciones de hipersensibilidad grave, la infusión de paclitaxel deberá interrumpirse de inmediato e iniciarse un tratamiento sintomático y el paciente no será expuesto nuevamente al fármaco.

Hematología

La mielosupresión (principalmente la neutropenia) es la toxicidad limitante de dosis. Se deberán realizar recuentos sanguíneos con frecuencia. Los pacientes no podrán continuar con el tratamiento hasta recuperar una cifra de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK) y de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK). En el estudio clínico SK, la mayoría de los pacientes recibieron factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF).

Aquellos pacientes con neutropenia severa (< 500 células/ mm^3 por 7 días o más) o sepsis neutropénica, deberán recibir una dosis reducida en los ciclos sucesivos de paclitaxel.

Anomalías de la conducción cardíaca y arritmias

En raras ocasiones se han comunicado anomalías graves de la conducción cardíaca con paclitaxel como agente único. Se han observado cambios leves en los electrocardiogramas durante la terapia con paclitaxel. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción (por ejemplo, bloqueo atrioventricular, taquicardia ventricular) durante la administración de paclitaxel, se administrará la terapia adecuada monitorizando al paciente durante el tratamiento posterior con paclitaxel.

Durante la administración de paclitaxel, se han descrito hipotensión, hipertensión y bradicardia; generalmente los pacientes son asintomáticos y no requieren tratamiento. Adicionalmente se observó taquicardia, palpitaciones y síncope en cáncer de mama y de ovario metastásico. Es recomendable monitorizar los signos vitales, especialmente durante la primera hora de infusión de paclitaxel. En pacientes con CPNM se han observado eventos cardiovasculares graves con una frecuencia mayor que en los pacientes con carcinoma de mama u ovario. En el estudio clínico de SK vinculado al SIDA se informó de un solo caso de fallo cardíaco relacionado con paclitaxel.

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial de cáncer de mama metastásico, debe prestarse atención a la monitorización de la función cardíaca. Cuando los pacientes son candidatos para el tratamiento con paclitaxel con estas combinaciones deberán someterse a una revisión de la función cardíaca de base que incluya historial clínico, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o ventriculografía isotópica. Además la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización ayudará a identificar a aquellos pacientes que desarrollen disfunción cardíaca y los médicos tratarán de evaluar cuidadosamente la dosis acumulativa (mg/m^2) de antraciclina administrada cuando decidan la frecuencia de su administración en lo que respecta a la valoración de la función ventricular. Cuando las pruebas indiquen deterioro de la función cardíaca, aunque sea asintomática, los médicos deberán tratar de evaluar detalladamente los beneficios clínicos de esta terapia frente al potencial para producir daño cardíaco, incluido el potencial para producir daño cardíaco irreversible. Si se continúa con la administración del tratamiento, la monitorización de la función cardíaca deberá ser más frecuente (por ejemplo, cada 1 ó 2 ciclos).

Neuropatía

Aunque la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de síntomas graves no es habitual. En casos graves, se recomienda reducir la dosis en un 20% (25% para pacientes SK) en los ciclos sucesivos de paclitaxel. En pacientes diagnosticados de CPNM o de carcinoma de ovario se observó que la administración de paclitaxel en infusión de 3 horas junto con cisplatino, en primera línea de tratamiento, provocó una mayor incidencia de neurotoxicidad grave en comparación con la administración de paclitaxel en monoterapia o de ciclofosfamida seguida de cisplatino.

Alteración hepática

En los pacientes con alteración hepática puede incrementarse el riesgo de toxicidad, especialmente en la mielosupresión grado III-IV. No hay evidencias de que la toxicidad de paclitaxel se incremente cuando se administra en infusión continua de 3hs a pacientes con alteración moderada de la función hepática. Cuando paclitaxel se administra en infusiones más prolongadas a pacientes con alteración moderada a grave de la función hepática, puede observarse un incremento de la mielosupresión. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para controlar el desarrollo de una mielosupresión grave (*ver Posología/Dosificación modo de administración*).

La información disponible no es suficiente para recomendar modificaciones en la dosificación de pacientes con alteraciones hepáticas suaves o moderadas (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

No se dispone de datos en pacientes con colestasis grave. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Trastornos gastrointestinales

Raramente se ha notificado colitis pseudomembranosa, incluso casos en pacientes no tratados conjuntamente con antibióticos. Esta reacción podría ser considerada en el diagnóstico

diferencial de casos de diarrea severa o persistente que aparecen durante o inmediatamente después del tratamiento con paclitaxel.

Mucositis

Los casos de mucositis grave en pacientes con SK son raros. Si se producen estas reacciones severas, la dosis de paclitaxel debe reducirse un 25%.

Se debe prestar especial atención para evitar la administración intraarterial de paclitaxel, ya que tras la administración intraarterial se observaron reacciones tisulares graves en estudios de tolerancia local realizados en animales.

Paclitaxel en combinación con radioterapia en el tratamiento del carcinoma de pulmón, sin tener en cuenta la secuencia del tratamiento, puede contribuir al desarrollo de **neumonitis intersticial**.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos

El aclaramiento de paclitaxel no se altera por la premedicación con cimetidina.

En la administración de paclitaxel en primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario la secuencia recomendada es la administración de paclitaxel antes que cisplatino. Cuando paclitaxel es administrado antes que cisplatino, el perfil de seguridad de paclitaxel se corresponde con el descrito en su uso como agente único. Cuando se administró paclitaxel después de cisplatino, los pacientes mostraron una marcada mielosupresión y un descenso aproximado del 20% en el aclaramiento de paclitaxel. Los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino pueden sufrir un incremento del riesgo de alteraciones renales comparado al riesgo producido por cisplatino solo en los cánceres ginecológicos.

El régimen recomendado para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico es la administración de paclitaxel 24 horas después de la doxorubicina, ya que la eliminación de la doxorubicina y sus metabolitos activos puede reducirse cuando doxorubicina y paclitaxel se administran con un corto intervalo de tiempo (*ver Propiedades farmacocinéticas*).

El metabolismo del paclitaxel es catalizado, en parte, por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por lo tanto, en ausencia de un estudio de interacción fármaco-fármaco PK, se debe tener precaución al administrar paclitaxel concomitantemente con medicamentos que inhiben CYP2C8 o CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol y otros antifúngicos imidazol, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, Saquinavir, indinavir y nelfinavir) porque la toxicidad del paclitaxel puede aumentar debido a la mayor exposición al paclitaxel.

No se recomienda administrar paclitaxel concomitantemente con medicamentos conocidos por inducir CYP2C8 o CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina), ya que la eficacia puede verse comprometida debido a las menores exposiciones al paclitaxel.

El clearance de paclitaxel no se ve afectado por la premedicación con cimetidina.

Los estudios llevados a cabo en pacientes con SK que consumían simultáneamente paclitaxel y varios tipos de medicamentos, indican que el aclaramiento de paclitaxel en el organismo es significativamente inferior en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no en presencia de indinavir. La información disponible sobre las interacciones con otros inhibidores de la proteasa es insuficiente. Por lo tanto, es necesario ser particularmente prudente durante la

administración de paclitaxel en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de proteasas.

Carcinogénesis y mutagénesis

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de paclitaxel. No obstante, debido a su mecanismo de acción farmacodinámico, paclitaxel es un agente potencialmente carcinogénico y genotóxico. Paclitaxel ha demostrado ser mutagénico en modelos de mamífero in vivo e in vitro.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Paclitaxel ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en conejos, y disminuir la fertilidad en ratas.

No se dispone de información sobre el uso de paclitaxel en mujeres embarazadas. Al igual que otros fármacos citotóxicos, paclitaxel podría causar daño fetal y por tanto, está contraindicado durante el embarazo. Debe aconsejarse a las mujeres que eviten quedar embarazadas durante la terapia con paclitaxel, y que informen a su médico de inmediato si esto sucediera.

Lactancia

Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche humana. Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia y esta deberá interrumpirse durante la terapia.

Fertilidad

Los hombres y las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con paclitaxel. Debido a la posibilidad de infertilidad, es aconsejable que los hombres tengan información respecto a la crioconservación del espermatozoides antes del tratamiento con paclitaxel.

Los hombres y mujeres, y/o sus parejas, que se encuentren en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento con paclitaxel.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se ha demostrado que paclitaxel interfiera sobre esta capacidad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que paclitaxel contiene alcohol (*ver Advertencias y Precauciones*).

Información importante sobre algunos de los componentes de Tarvexol

Este medicamento contiene 50 % (en volumen) de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de hasta 20 g por dosis, lo que equivale a 520 ml de cerveza ó 210 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. La cantidad de alcohol de este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Este medicamento puede provocar reacciones alérgicas graves porque contiene ricinoleato de macroglicerol. Si es alérgico al ricinoleato de macroglicerol, informe a su médico antes de que se le administre Tarvexol.

Precauciones especiales para la administración

Manipulación



Como sucede con todos los agentes antineoplásicos, paclitaxel debe manipularse con precaución.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas o en edad fértil que eviten manipular agentes citotóxicos.

Las diluciones se llevarán a cabo en condiciones de asepsia por personal experimentado y en un área específica. Deberán usarse guantes de protección adecuados. Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y las mucosas. En caso de contacto con la piel, se lavará el área afectada con agua y jabón.

Tras la exposición tópica se han descrito hormigueo, sensación de quemazón y enrojecimiento. En caso de contacto con las mucosas, éstas deben lavarse a fondo con abundante agua. Tras la inhalación, se han informado disnea, dolor torácico, quemazón en la garganta y náuseas.

Si los viales cerrados se refrigeran puede formarse un precipitado que se redisuelve agitándolo ligeramente cuando se alcanza la temperatura ambiente. Esto no afecta a la calidad del producto. Si la solución permanece turbia o si queda un precipitado insoluble, debe desecharse el vial.

Después de múltiples extracciones del producto, los viales mantienen la estabilidad microbiológica, química y física durante 28 días a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). El almacenamiento durante otras extensiones de tiempo y bajo otras condiciones será responsabilidad del usuario.

Preparación para la administración intravenosa (IV)

Antes de proceder a la infusión, Tarvexol debe diluirse utilizando técnicas asépticas. La dilución debe realizarse empleando solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5%, o una mezcla de dextrosa 5% y solución de cloruro de sodio 0,9% hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

Se ha demostrado la estabilidad química y física de soluciones preparadas para infusión a 2-8 °C y 25 °C durante 5 días cuando se diluyen en una solución de dextrosa al 5% o en solución de cloruro sódico al 0,9%.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las condiciones y el tiempo de almacenamiento son responsabilidad del usuario y normalmente no debería ser superior a 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se realice en condiciones asépticas validadas y controladas.

El almacenamiento durante otro tiempo y bajo otras condiciones será responsabilidad del usuario.

Tras la preparación, estas soluciones pueden presentar un ligero aspecto turbio que se atribuye al excipiente del preparado y que no se elimina por filtración. Paclitaxel debe administrarse con un aparato de infusión adecuado provisto de una membrana microporosa filtrante, con poros $\leq 0,22 \mu\text{m}$. No se han observado pérdidas de potencia relevantes tras la liberación simulada de la solución a través de equipos para infusión IV provistos de filtro en línea.

Se han comunicado casos aislados de precipitación durante las infusiones de paclitaxel, generalmente hacia el final del período de infusión de 24 horas. Aunque no se ha establecido la causa de esta precipitación, probablemente está ligada a la sobresaturación de la solución diluida. Para reducir el riesgo de precipitación, paclitaxel debe administrarse tan pronto como sea posible una vez realizada la dilución, y deben evitarse la excesiva agitación, vibración o sacudidas.

Los equipos para infusión deben lavarse profusamente antes de utilizarse. Durante la infusión debe examinarse con regularidad el aspecto de la solución y, en caso de observarse precipitación, la infusión debe interrumpirse.

Para minimizar la exposición del paciente al DEHP que puede formarse por lixiviación del plástico PVC presente en bolsas, equipos de infusión o demás instrumentos médicos, las soluciones diluidas de Paclitaxel deberán conservarse en envases no PVC (vidrio, polipropileno)

o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse con un equipo de polietileno. La utilización de los modelos de filtros que tienen incorporado un tubo corto de salida/entrada de plástico PVC no tiene mayor relevancia porque la cantidad de DEHP que pueda liberarse no es significativa.

Eliminación

Todos los elementos utilizados en la preparación y administración, y los que hubieran podido estar en contacto con paclitaxel, deben ser eliminados de acuerdo con las disposiciones locales referentes al manejo de los productos citotóxicos.

REACCIONES ADVERSAS

A menos que se indique lo contrario, la discusión que se describe a continuación se refiere a la base de datos de seguridad global de 812 pacientes con tumores sólidos y tratados con paclitaxel como agente único en ensayos clínicos. Como la población SK es muy específica, al final de esta sección se presenta un capítulo especial basado en el estudio clínico con 107 pacientes.

A menos que se indique lo contrario, la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre pacientes que reciben paclitaxel para el tratamiento de carcinoma de ovario, carcinoma de mama o CPNM son generalmente similares. Ninguna de las toxicidades observadas se ha visto claramente influenciada por la edad.

El efecto indeseable más frecuentemente significativo fue la **mielosupresión**. Un 28% de los pacientes presentó neutropenia grave (< 500 células/mm³), pero no se asoció con episodios febriles. Tan sólo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante ≥ 7 días. Se detectó trombocitopenia en el 11% de los pacientes. Durante el estudio, un 3% de los pacientes presentó al menos en una ocasión un nadir en el recuento de plaquetas < 50.000 /mm³).

Se observó anemia en un 64% de los pacientes, la cual era grave (Hb < 5 mmol/l) en tan sólo un 6% de ellos. La incidencia y gravedad de la anemia están relacionadas con los valores basales de hemoglobina.

Neurotoxicidad, fundamentalmente **neuropatía periférica** fue más frecuente y grave con 175 mg/m² en infusión de tres horas (85% de neurotoxicidad, 15% severa) que con 135 mg/m² en infusión de 24 horas (25% de neuropatía periférica, 3% severa) cuando se combinó paclitaxel con cisplatino. En pacientes con CPNM, y pacientes con carcinoma de ovario tratados con paclitaxel durante tres horas seguidos de cisplatino, apareció un incremento en la incidencia de neurotoxicidad grave. La neuropatía periférica puede presentarse después del primer ciclo y empeorar con posteriores exposiciones a paclitaxel. En algunos casos, la neuropatía periférica fue la causa de la interrupción del tratamiento con paclitaxel.

Habitualmente, los síntomas sensitivos mejoraron o desaparecieron varios meses después de la supresión de paclitaxel. La presencia de neuropatías previas derivadas de la administración de otras terapias no constituye una contraindicación para el tratamiento con paclitaxel.

En un 60% de los pacientes se detectó **artralgia o mialgia** y en el 13% de ellos fue grave.

Dos ($< 1\%$) de los pacientes tratados con paclitaxel presentaron una **reacción de hipersensibilidad significativa**, potencialmente fatal (definida como hipotensión que precisó tratamiento, angioedema, distrés respiratorio que requirió terapia broncodilatadora o urticaria generalizada).

En el 34% de los pacientes (17% de los estudios en curso) se presentaron reacciones de hipersensibilidad menores. Estas reacciones leves, principalmente rubor y *rash*, no precisaron tratamiento ni impidieron continuar la terapia con paclitaxel.

Reacciones en el lugar de la inyección: durante la administración intravenosa puede aparecer en el lugar de la inyección edema localizado, dolor, eritema e induración; en ocasiones, la extravasación puede producir celulitis. Se han comunicado casos de necrosis cutánea y/o descamación, a veces relacionados con la extravasación. También se puede producir decoloración de la piel. En raras ocasiones se han comunicado recurrencias de reacciones cutáneas en el lugar de la extravasación previa, tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente (es decir, "memoria"). Por el momento se desconoce un tratamiento específico para las reacciones por extravasación. En algunos casos, las reacciones en el lugar de la inyección se iniciaron durante una infusión prolongada o se produjeron luego de una semana a 10 días.

Se observó **alopecia** en más de un 80% de los pacientes tratados con paclitaxel. La mayoría de los eventos de alopecia ocurrieron en menos de un mes luego de iniciar el tratamiento con Tarvexol. Se espera una pérdida de cabello pronunciada mayor al 50% en la mayoría de los pacientes que experimentan alopecia.

La tabla debajo incluye un listado de los efectos adversos independientemente de su gravedad asociados con la administración de paclitaxel como agente único, administrado en infusión de tres horas en enfermedad metastásica (812 pacientes tratados en estudios clínicos) según lo informado en los datos de seguridad* postcomercialización de paclitaxel.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas a continuación se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000, < 1/100$); rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); desconocida (no es posible realizar una estimación con los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	<p><i>Muy frecuente:</i> infección (principalmente infecciones en el tracto urinario y en el tracto superior de las vías respiratorias) con desenlace mortal en algunos casos.</p> <p><i>Frecuente:</i> síntomas gripales.</p> <p><i>Poco frecuente:</i> infección severa, shock septicémico.</p> <p><i>Rara*:</i> neumonía, peritonitis, sepsis.</p>
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	<p><i>Muy frecuente:</i> mielosupresión, neutropenia severa, anemia, trombocitopenia, leucopenia severa, hemorragia.</p> <p><i>Frecuente:</i> fiebre neutropénica.</p> <p><i>Poco frecuente:</i> anemia severa.</p> <p><i>Rara*:</i> neutropenia febril.</p> <p><i>Muy rara*:</i> leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico.</p> <p><i>Desconocida:</i> Coagulación intravascular diseminada</p> <p>Se han reportado casos de coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo en asociación con sepsis o fallo multiorgánico.</p>
Trastornos del sistema inmunológico	<p><i>Muy frecuente:</i> reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y rash).</p> <p><i>Poco frecuente:</i> reacciones de hipersensibilidad significantes que precisan tratamiento (p. ej., hipotensión, angioedema, distrés respiratorio, urticaria generalizada, escalofríos, dolor de espalda, dolor de pecho, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, sudoración e hipertensión).</p> <p><i>Rara*:</i> reacciones anafilácticas.</p> <p><i>Muy rara*:</i> shock anafiláctico (incluyendo hipersensibilidad fatal).</p>
Trastornos nutricionales y del metabolismo	<p><i>Muy frecuente*:</i> anorexia.</p> <p><i>Poco frecuente:</i> aumento de peso, pérdida de peso.</p> <p><i>Desconocida*:</i> síndrome de lisis tumoral.</p>
Trastornos psiquiátricos	<p><i>Muy rara*:</i> estado de confusión.</p>

Trastornos del sistema nervioso	<p><i>Muy frecuente:</i> neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica), parestesia, somnolencia.</p> <p><i>Frecuente:</i> depresión, neuropatía severa (principalmente periférica), nerviosismo, insomnio, pensamientos anormales, hipoquinesia, trastornos motrices, hipoestesia, alteración del gusto.</p> <p><i>Rara*:</i> neuropatía motora (con el resultado de debilidad distal motora)</p> <p><i>Muy rara*:</i> neuropatía autónoma (con el resultado de íleo paralítico e hipotensión ortostática), ataques epilépticos, convulsiones, encefalopatías, mareos, dolor de cabeza, ataxia.</p>
Trastornos oculares	<p><i>Poco frecuente:</i> ojos resecos, ambliopía, defecto del campo visual.</p> <p><i>Muy rara*:</i> alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotomas centellantes), especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas.</p> <p><i>Desconocida:</i> edema macular*, fotopsia*, flotadores vítreos*.</p>
Trastornos del oído y del laberinto	<p><i>Muy rara*:</i> ototoxicidad, pérdida de la audición, tinnitus, vértigo.</p>
Trastornos cardíacos	<p><i>Frecuente:</i> bradicardia, taquicardia, palpitaciones, síncope.</p> <p><i>Poco frecuente:</i> cardiomiopatía, taquicardia asintomática ventricular, taquicardia con bigeminismo, bloqueo auriculoventricular y síncope, infarto de miocardio.</p> <p><i>Rara*:</i> insuficiencia cardíaca.</p> <p><i>Muy rara*:</i> fibrilación atrial, taquicardia supraventricular.</p>
Trastornos vasculares	<p><i>Muy frecuente:</i> hipotensión.</p> <p><i>Frecuente:</i> vasodilatación.</p> <p><i>Poco frecuente:</i> hipertensión, trombosis, tromboflebitis.</p> <p><i>Muy rara*:</i> shock.</p> <p><i>Desconocida:</i> flebitis*.</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	<p><i>Frecuente:</i> epistaxis.</p> <p><i>Rara*:</i> disnea, derrame pleural, neumonía intersticial, fibrosis en el pulmón, embolismo pulmonar, alteraciones respiratorias.</p> <p><i>Muy rara*:</i> tos, hipertensión pulmonar.</p>
Trastornos gastrointestinales	<p><i>Muy frecuente:</i> náusea, vómitos, diarrea, mucositis, estomatitis, dolor abdominal.</p> <p><i>Frecuente:</i> boca reseca, ulceración en la boca, melena, dispepsia.</p> <p><i>Rara*:</i> obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis.</p> <p><i>Muy rara*:</i> trombosis mesentérica, colitis pseudomembranosa, esofagitis, estreñimiento, ascitis, colitis neutropénica.</p>
Trastornos hepatobiliares	<p><i>Muy rara*:</i> necrosis hepática, encefalopatía hepática (ambas con desenlace mortal en algunos casos).</p>
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	<p><i>Muy frecuente:</i> alopecia.</p> <p><i>Frecuente:</i> alteraciones leves y transitorias de las uñas y de la piel.</p> <p><i>Rara*:</i> prurito, erupción cutánea, eritema.</p> <p><i>Muy rara*:</i> síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, oncólisis (los pacientes deben protegerse las manos y los pies del sol).</p> <p><i>Desconocida:</i> esclerodermia*.</p>
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos	<p><i>Muy frecuente:</i> artralgia, mialgia.</p> <p><i>Frecuente:</i> dolor óseo, calambres en las piernas, miastenia, dolor de espalda.</p> <p><i>Desconocida:</i> lupus eritematoso sistémico*.</p>
Trastornos renales y urinarios	<p><i>Frecuente:</i> disuria.</p>
Trastornos generales y del lugar de administración	<p><i>Muy frecuente:</i> astenia, dolor, edema.</p> <p><i>Frecuente:</i> reacciones leves en el lugar de la inyección (incluye edema)</p>

	localizado, dolor, eritema, induración, en ocasiones extravasación puede causar celulitis, fibrosis y necrosis en la piel), dolor de pecho, escalofríos. <i>Rara*</i> : astenia, pirexia, deshidratación, edema, malestar.
Investigaciones	<i>Frecuente</i> : elevación importante de AST (SGOT), elevación importante de fosfatasa alcalina. <i>Poco frecuente</i> : elevación importante de bilirrubina. <i>Rara*</i> : aumento de la creatinina en sangre.

Los pacientes con cáncer de mama que recibieron paclitaxel en tratamiento de adyuvancia a continuación del tratamiento AC experimentaron mayor toxicidad neurosensorial, reacciones de hipersensibilidad, artralgia/mialgia, anemia, infección, fiebre, náuseas/vómitos y diarrea, en comparación con los pacientes que sólo recibieron tratamiento AC. Sin embargo, la frecuencia de estas reacciones fue consecuente con el uso de paclitaxel como agente único, tal como se indicó más arriba.

Tratamiento combinado

La siguiente discusión se refiere a dos estudios principales para la quimioterapia de primera línea en el carcinoma de ovario (paclitaxel más cisplatino: más de 1050 pacientes); dos estudios fase III en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico: un estudio utilizó la combinación con doxorrubicina (paclitaxel + doxorrubicina: 267 pacientes); y en el otro estudio se administró la combinación con trastuzumab (un análisis de subgrupo planeado, paclitaxel + trastuzumab: 188 pacientes) y dos estudios en fase III para el tratamiento de CPNM avanzado (paclitaxel + cisplatino: más de 360 pacientes).

Cuando se administró paclitaxel en infusión de tres horas, seguido de cisplatino para la primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, apareció con mayor frecuencia y gravedad neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad en estos pacientes que en aquellos tratados con ciclofosfamida seguida de cisplatino. La mielosupresión fue menos frecuente y grave con paclitaxel en infusión de tres horas seguido de cisplatino en comparación con ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En la quimioterapia de primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico, cuando se administró paclitaxel (220 mg/m²) en infusión de 3 horas, 24 horas después de la doxorrubicina (50 mg/m²), se notificaron neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, fiebre y diarrea, con mayor frecuencia y más gravedad en comparación con los datos de la terapia estándar FAC (5-FU 500 mg/m², doxorrubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²). En cambio, náuseas y vómitos fueron menos frecuentes y menos graves en el régimen de paclitaxel (220 mg/m²) / (doxorrubicina 50 mg/m²) comparados con los datos del régimen estándar FAC.

El uso de corticosteroides podría haber contribuido a disminuir la frecuencia y gravedad de las náuseas y vómitos en la rama de paclitaxel/doxorrubicina.

Cuando paclitaxel se administró en infusión de 3 horas en combinación con trastuzumab para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, los siguientes acontecimientos (independientemente de su relación con paclitaxel o trastuzumab) se notificaron más frecuentemente que con paclitaxel como agente único: fallo cardíaco (8% vs 1%), infección (46% vs 27%), escalofríos (42% vs 4%), fiebre (47% vs 23%), tos (42% vs 22%), eritema (39% vs 18%), artralgia (37% vs 21%), taquicardia (12% vs 4%), diarrea (45% vs 30%), hipertensión (11% vs 3%), epistaxis (18% vs 4%), acné (11% vs 3%), herpes simple (12% vs 3%), lesión accidental (13% vs 3%), insomnio (25% vs 13%), rinitis (22% vs 5%), sinusitis (21% vs 7%) y reacción en el lugar de la inyección (7% vs 1%). Algunas de estas diferencias en las frecuencias pueden deberse al mayor número y duración de los tratamientos con la combinación paclitaxel/trastuzumab frente a paclitaxel como agente único. Los

acontecimientos graves se notificaron con una frecuencia similar para paclitaxel/trastuzumab y paclitaxel como agente único.

Cuando doxorubicina se administraba en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico, se observaron **anomalías en la contracción cardíaca** ($\geq 20\%$ de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda) en el 15% de los pacientes contra 10% del régimen estándar FAC.

Se ha comunicado **insuficiencia cardíaca congestiva** en $< 1\%$ en ambas ramas de tratamiento, paclitaxel/doxorubicina y estándar FAC. La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes previamente tratados con antraciclinas dio como resultado una frecuencia y severidad aumentadas de **disfunción cardíaca** en comparación con pacientes tratados con paclitaxel como agente único (NYHA Clase I/II 10% frente a 0%; NYHA Clase III/IV 2% frente a 1%) aunque raramente se ha asociado con la muerte.

En todos, excepto casos excepcionales, los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado.

Se han informado casos de **neumonitis por radiación** en pacientes que recibieron radioterapia concurrente.

Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA

A excepción de las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (ver debajo), la frecuencia y gravedad de estas reacciones son generalmente similares entre los pacientes con SK y los pacientes tratados con paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, en función de los datos de un estudio clínico que incluyó 107 pacientes.

Hematología y alteraciones del sistema linfático: el principal problema de toxicidad dosis-dependiente observado de paclitaxel es una depresión medular. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante.

Durante el primer ciclo del tratamiento, el 20% de los pacientes experimentó una neutropenia severa (< 500 células/mm³). Esta tasa se eleva al 39% del total durante todo el tratamiento. Se ha registrado una neutropenia de más de 7 días en el 41% de los pacientes y de 30 a 35 días en el 8% de los pacientes. Entre todos los casos seguidos, desapareció a los 35 días. El 22% de los pacientes experimentó una neutropenia de grado 4 durante al menos 7 días.

La fiebre neutropénica relacionada con paclitaxel se ha registrado en el 14% de los pacientes y en el 1,3% de los ciclos de tratamientos. Hubo 3 casos de episodios sépticos (2,8%) durante la administración de paclitaxel en relación con el medicamento que resultaron mortales.

Se han registrado casos de trombocitopenia en el 50% de los pacientes y fue grave (< 50.000 células/mm³) en el 9%. Solamente el 14% experimentó una disminución de plaquetas < 75.000 células/mm³, al menos una vez durante el tratamiento. En $< 3\%$ de los pacientes se han informado accidentes hemorrágicos relacionados con paclitaxel, que fueron localizados.

En el 61% de los pacientes se observó anemia (hemoglobina < 11 g/dl), de los cuales en el 10% fue grave (hemoglobina < 8 g/dl). En el 21% de los casos los pacientes necesitaron transfusiones de glóbulos rojos.

Alteraciones hepatobiliares: de la totalidad de pacientes (a $> 50\%$ se les administraba inhibidores de proteasas) que presentaban una función hepática normal en el momento basal, el 28%, 43% y 44% registraron un aumento respectivo de la tasa de bilirrubina, de la fosfatasa alcalina y de la SGOT respectivamente. Para cada una de estas pruebas, los aumentos fueron graves en el 1% de los casos.

Incompatibilidades

El aceite de ricino polioxietilenado puede actuar sobre los envases plásticos de cloruro de polivinilo (PVC) y lixiviar DEHP [di-(2-etilhexil) ftalato] a niveles que aumentan con la

concentración y el tiempo de exposición. Por tanto, en la preparación, conservación y administración de Paclitaxel diluido deben utilizarse equipos que no contengan plástico PVC. Este producto farmacéutico no debe mezclarse con otros productos farmacéuticos, excepto aquellos mencionados en *Precauciones especiales de eliminación*.

SOBREDOSIFICACION

No se conoce antídoto para la sobredosis por paclitaxel. En caso de sobredosis, el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado y se debe administrar un tratamiento dirigido a las principales toxicidades previstas, que son la mielosupresión, la neurotoxicidad periférica y la mucositis. Los casos de sobredosis en pacientes pediátricos pueden estar asociados con toxicidad aguda por etanol.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Tarvexol - Paclitaxel 30 mg/5 ml: Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 y 10 frasco ampollas.
Tarvexol - Paclitaxel 100 mg/16,7 ml: Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 y 10 frasco ampollas.
Tarvexol - Paclitaxel 150 mg/25 ml: Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 y 10 frasco ampollas.
Tarvexol - Paclitaxel 210 mg/35 ml: Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 y 10 frasco ampollas.
Tarvexol - Paclitaxel 300 mg/50 ml: Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 y 10 frasco ampollas.
Tarvexol - Paclitaxel 600 mg/100 ml: Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 y 10 frasco ampollas.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, protegido de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato luego de la dilución. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarán las 24 horas a una temperatura de entre 2°C a 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

No utilice Tarvexol después de la fecha de caducidad que aparece en el rótulo y en el estuche.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.032.

Elaborado en:

EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG

Mondseestraße 11

AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

Importado por:

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.



Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:
0800 - 555- 2246 (OPCION 2)

Última revisión: Julio 2017 (CDS 04/2017). Aprobado por Disposición N° _____.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 11134-17-7 prospecto tarvexol.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Tarvexol®

Paclitaxel

30 mg/5 ml - 100 mg/16,7 ml - 150 mg/25 ml

210 mg/35 ml - 300 mg/50 ml - 600 mg/100 ml

Solución Inyectable

Industria Austríaca

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico o farmacéutico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Tarvexol y para qué se utiliza
2. Antes de usar Tarvexol
3. Uso apropiado de Tarvexol
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tarvexol
6. Información adicional

1. QUÉ ES TARVEXOL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Tarvexol (Paclitaxel) es un agente antineoplásico o anticanceroso. Puede detener la división y el crecimiento de las células cancerígenas.

Tarvexol se utiliza para tratar distintos tipos de cáncer, por ejemplo:

Cáncer de mama

- Tratamiento de cáncer de mama precoz después de la extracción quirúrgica del tumor primario siguiendo al tratamiento con antraciclinas y ciclofosfamida (AC) como un tratamiento adicional.
- Como primer tratamiento para el cáncer de mama avanzado o diseminado. Paclitaxel se combina con antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina) o con un medicamento llamado trastuzumab (para los pacientes en los que no es adecuado el tratamiento con antraciclinas y en los que las células cancerosas tienen una proteína en su superficie llamada HER 2).
- Como tratamiento de segunda línea en pacientes que no han respondido a los tratamientos estándar con antraciclinas, o en los que no puede utilizarse dicho tratamiento.

Cáncer de ovario

- Como primer tratamiento del cáncer de ovario avanzado, o en pacientes con un tumor residual >1 cm tras cirugía inicial, en combinación con cisplatino.
- Como tratamiento de segunda línea después del fracaso del tratamiento estándar con medicamentos que contienen platino.

Cáncer de pulmón no microcítico avanzado

Es un tipo de cáncer de pulmón. Se utiliza Tarvexol en combinación con cisplatino, cuando no son adecuadas la cirugía y/o la radioterapia.

Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA

También se utiliza para tratar una forma de cáncer especial relacionada con el SIDA que se desarrolla en el tejido conectivo (sarcoma de Kaposi), cuando han fracasado otros tratamientos (por ejemplo, antraciclina liposomal).

2. ANTES DE USAR TARVEXOL

No use Tarvexol

- Si es **alérgico** (hipersensible) al paclitaxel o a cualquiera de los demás componentes de Tarvexol, particularmente al ricinoleato de macroglicérol.
- Si está embarazada o en periodo de lactancia.
- Si tiene un recuento de células blancas sanguíneas (recuento de neutrófilos) muy bajo, por debajo de 1.500 células por μl (en los pacientes con cáncer) o por debajo de 1.000 células por μl (para los pacientes con sarcoma de Kaposi). Esto será determinado por el equipo médico.
- Si tiene sarcoma de Kaposi y una infección grave y no controlada al mismo tiempo.
- Si su función hepática se encuentra severamente reducida.

En caso de encontrarse en alguna de las situaciones anteriores, **consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con Tarvexol.**

Tenga especial cuidado con Tarvexol

Se le administrarán otros medicamentos antes de utilizar Tarvexol (dexametasona, difenhidramina o clorfeniramina y cimetidina o ranitidina), a fin de **minimizar las reacciones alérgicas.**

- Si nota reacciones alérgicas muy marcadas (por ejemplo, dificultad al respirar, respiración entrecortada, presión en el pecho, presión sanguínea baja, mareos, aturdimiento, reacciones en la piel como erupción o hinchazón),
- Si tiene problemas serios en la composición de su sangre. Su médico le realizará análisis de sangre previo al tratamiento con Tarvexol,
- Si tiene fiebre, fuertes escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (signos de supresión de la médula ósea),
- Si tiene problemas de conducción en el corazón,
- Si padece problemas graves en el hígado,
- Si ha tenido previamente problemas en los brazos o piernas, como entumecimiento, debilidad, picazón o quemazón (signos de neuropatía periférica). Puede que sea necesaria una reducción en la dosis de Tarvexol,
- Si se le ha aplicado una radiación previa en su pecho (dado que esto puede aumentar el riesgo de una inflamación en los pulmones),
- Cuando una diarrea persistente o grave, con fiebre y dolor de estómago ocurre durante o poco después del tratamiento con Tarvexol. Su colon podría estar inflamado (colitis pseudomembranosa),
- Si tiene un sarcoma de Kaposi y aparece una inflamación grave de la membrana mucosa. Puede que necesite una dosis más baja.

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores, consulte inmediatamente a su **médico.**



Tarvexol debe ser siempre administrado en la vena. La administración de Tarvexol en las arterias puede causar inflamación de las mismas, pudiendo dar lugar a dolor, hinchazón, enrojecimiento y quemazón.

Tenga especial cuidado antes de utilizar Tarvexol dado que este medicamento contiene alcohol (ver la sección "Información importante sobre algunos de los componentes de Tarvexol").

Uso de Tarvexol con otros medicamentos

Antes de que se le administre Tarvexol, informe a su médico, personal sanitario o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto es debido a que Tarvexol o el otro medicamento puede que no actúen tan bien como se espera, o que pueda sufrir con más facilidad un efecto adverso.

Interacción significa que los distintos medicamentos pueden influenciar uno al otro.

Puede ocurrir una interacción y su médico necesita saber cuándo se utiliza Tarvexol junto con:

- **Ketoconazol** u otros antifúngicos imidazólicos
- **Eritromicina** o **rifampicina**, dos antibióticos,
- **Fluoxetina**, un medicamento para tratar la depresión,
- **Gemfibrozilo**, un medicamento para rebajar las grasas en la sangre,
- **Clopidogrel**, un antiplaquetario
- **Carbamazepina**, **fenitoína**, **fenobarbital**, medicamentos para tratar la epilepsia,
- **Medicamentos para tratar el SIDA**, como los inhibidores de proteasas (ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina) o cualquier otro medicamento para esta enfermedad.

Si usted se encuentra en tratamiento con Tarvexol y alguno de estos medicamentos puede ser necesario un ajuste de la dosis de Tarvexol.

Tarvexol debe administrarse:

- **Antes de cisplatino** (para tratar el cáncer) cuando se utiliza en combinación. Puede que se necesite comprobar con más frecuencia su función renal,
- **24 horas después de doxorubicina** (para tratar el cáncer), para evitar un nivel alto de doxorubicina en el cuerpo.

Si se encuentra en tratamiento con una combinación de paclitaxel y doxorubicina o trastuzumab, se monitoreará su función cardíaca antes y durante el tratamiento con Tarvexol.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Embarazo y fertilidad

Informe a su médico inmediatamente si está embarazada, planea quedar embarazada o cree que puede estarlo antes de recibir el tratamiento con Tarvexol 6 mg/ml. Si existe la posibilidad de que usted quede embarazada, **utilice un medio de contracepción seguro y efectivo durante el tratamiento.**

Tarvexol no debe utilizarse durante el embarazo a menos de que sea claramente necesario. Los hombres y mujeres en edad fértil, y/o sus compañeros(as) deben utilizar métodos anticonceptivos durante por lo menos seis meses después de haber finalizado el tratamiento con Tarvexol.

Debido a la posibilidad de infertilidad, es aconsejable que los hombres tengan información respecto a la crioconservación del espermatozoides antes del tratamiento con Tarvexol.

Lactancia

No utilice Tarvexol mientras esté amamantando. Si está amamantando, consulte a su médico. Deberá interrumpir la lactancia mientras esté siendo tratada con Tarvexol. No reinicie la lactancia hasta que su médico le indique que es seguro hacerlo.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca inmediatamente después de un ciclo de tratamiento, dado que este medicamento contiene alcohol.

La cantidad de alcohol que contiene este medicamento puede perjudicar a su habilidad para utilizar herramientas y máquinas. Como en todos los casos, no debe conducir o utilizar herramientas o máquinas si se siente mareado o aturdido.

Información importante sobre algunos de los componentes de Tarvexol

Este medicamento contiene 50 % (en volumen) de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de hasta 20 g por dosis, lo que equivale a 520 ml de cerveza a 210 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol de este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Este medicamento puede provocar reacciones alérgicas graves porque contiene ricinoleato de macrogolglícerol. Si es alérgico al ricinoleato de macrogolglícerol, informe a su médico antes de que se le administre Tarvexol.

3. USO APROPIADO DE TARVEXOL

Tarvexol debe utilizarse en departamentos especializados en el tratamiento del cáncer y debe ser administrado solamente bajo la supervisión de un especialista experimentado en el tratamiento de cáncer.

A fin de minimizar las reacciones alérgicas, se le administrará también antes una medicación especial (pretratamiento) con varios medicamentos distintos antes de cada tratamiento con Tarvexol. Estos medicamentos pueden administrarse en forma de comprimidos, o perfusión en la vena, o de ambas maneras.

La solución para perfusión se obtiene mediante mezcla con solución de glucosa o con solución de cloruro sódico. Ver información al final para los profesionales sanitarios.

Tarvexol se administra mediante perfusión a la vena, a través de un filtro en línea.

Su médico decidirá la dosis de Tarvexol que debe recibir y cuántas se le deben administrar. Las cantidades (dosis) de Tarvexol que se le deben administrar están basadas en su superficie corporal, calculada en metros cuadrados (m²) y los resultados de sus análisis sanguíneos. Según el tipo y gravedad del cáncer, se le administrará Tarvexol sólo o en combinación con otro agente anticanceroso (como por ejemplo, cisplatino, doxorubicina, trastuzumab).

Siempre se debe administrar Tarvexol en una de sus venas (uso intravenoso) durante un período de 3 o 24 horas. A menos de que su médico lo decida de otra forma, normalmente se administra cada 2 o 3 semanas. Su médico le informará respecto al número de tratamientos de Tarvexol que necesita recibir.

La aguja debe permanecer en la vena mientras se administra el medicamento. Puede sentir molestias o dolor si la aguja se mueve o cae, o si la solución alcanza a los tejidos de alrededor. En caso de que esto ocurra, informe inmediatamente al médico o enfermero(a).

Niños menores de 18 años

Tarvexol no está recomendado para su uso en niños (menores de 18 años) debido a la falta de información sobre su seguridad y eficacia en los mismos.

Si se le administra más Tarvexol del que debiera

No se conoce un antídoto para una sobredosis de paclitaxel. Recibirá tratamiento para sus síntomas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Si olvida una administración de Tarvexol

Es necesario que Tarvexol se administre según lo previsto. Asegúrese de acudir a todas las citas e informe a su médico en el caso de haber olvidado una dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Tarvexol

La interrupción del tratamiento con Tarvexol puede parar el efecto sobre el crecimiento del tumor. No interrumpa el tratamiento con Tarvexol a menos que lo haya comentado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Tarvexol puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte a su médico inmediatamente si:

Nota cualquier signo de reacciones alérgicas. Éstos pueden incluir uno o más de los siguientes: Rubor, reacciones en la piel, picazón, presión en el pecho, jadeos o dificultad para respirar, hinchazón.

Todos éstos pueden ser signos de efectos adversos graves.

Informe inmediatamente a su médico si:

- Tiene **fiebre, fuertes escalofríos, dolor de garganta o úlceras de boca** (signos de supresión de la médula ósea),
- Tiene **entumecimiento o debilidad de los brazos y piernas** (signos de neuropatía periférica),
- Desarrolla una **diarrea persistente o grave**, con fiebre y dolor de estómago.

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Infecciones (principalmente infecciones del tracto urinario y del tracto respiratorio superior). Si tiene fiebre u otros signos de infección, consulte inmediatamente a su médico.

- Los análisis pueden mostrar una reducción en el número de células sanguíneas blancas y rojas y de las plaquetas.
- Fiebre, fuertes escalofríos, dolor de cabeza, mareos, cansancio (somnolencia), debilidad, aspecto pálido, hemorragias, moretones con más facilidad de lo habitual.
- Reacciones alérgicas menores como acaloramiento, erupciones en la piel y picazón.
- Lesión en los nervios periféricos caracterizados por movimientos lentos, entumecimiento y/o dolor en brazos y/o piernas (todos ellos síntomas de neuropatía periférica).
- Presión arterial baja.
- Náuseas, vómitos, diarrea.
- Dolor de garganta o úlceras en la boca, dolor y enrojecimiento de la boca, dolor abdominal.
- Inflamación de las membranas de las mucosas (mucositis).
- Pérdida de cabello.
- Dolor de los músculos o articulaciones, calambres.
- Anorexia.

Frecuentes (afectan hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Síntomas gripales.
- Alteración en la sangre (falta de glóbulos blancos) con aparición de fiebre y aumento de sensibilidad a las infecciones (fiebre neutropénica).
- Depresión, neuropatía periférica, nerviosismo, insomnio, pensamientos anormales, alteración del gusto,
- Enlentecimiento del latido del corazón (pulso), taquicardia, palpitaciones, pérdida del conocimiento.
- Dilatación de los vasos sanguíneos (vasodilatación) que provoca sonrojamiento.
- Respiración entrecortada.
- Boca reseca, ulceración en la boca, indigestión.
- Dolor óseo, calambres en las piernas, debilidad muscular, dolor de espalda.
- Dificultad o dolor al orinar.
- Cambios transitorios leves en la piel y uñas,
- Reacciones en el lugar de la inyección: hinchazón local, dolor, enrojecimiento, endurecimiento de los tejidos, algunas veces celulitis, engrosamiento de la piel (fibrosis de la piel)), muerte del tejido dérmico necrosis de la piel), dolor de pecho, escalofríos.
- Los análisis pueden mostrar niveles gravemente elevados de los enzimas del hígado (fosfatasa alcalina y AST - SGOT) indicando un deterioro de la función hepática.

Poco frecuentes (afectan hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Estado de shock como resultado de una intoxicación sanguínea (conocido como 'shock séptico'), infección severa.
- Anemia (disminución del nivel de glóbulos rojos).
- Reacciones graves de hipersensibilidad con disminución de la presión arterial, hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta, falta de aliento y urticaria, escalofríos, dolor de espalda, dolor en el pecho, ritmo cardíaco acelerado, dolor de estómago, dolores en manos y pies, sudor, tensión arterial elevada; estas reacciones requieren tratamiento médico.
- Inflamación de las venas, coágulos sanguíneos, dificultad para respirar, ritmo cardíaco rápido (taquicardia ventricular, taquicardia con bigeminismo), palpitaciones, mal funcionamiento cardíaco (bloqueo AV), desmayo (síncope), ataque cardíaco.
- Pérdida de peso, aumento de peso.
- Sequedad de ojos, ojo perezoso (ambliopía), alteración en el campo de la visión.

- Los análisis pueden mostrar un nivel elevado de bilirrubina (ictericia), una sustancia amarilla de descomposición de la bilis, en la sangre.

Raros (afectan hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Intoxicación de la sangre (sepsis).
- Peritonitis.
- Disminución de las células sanguíneas blancas (granulocitos neutrofílicos) con fiebre y un riesgo aumentado de infección (neutropenia febril).
- Reacción de hipersensibilidad grave y potencialmente mortal (reacción anafiláctica).
- Efectos sobre los nervios que controlan los músculos, dando lugar a debilidad muscular en brazos y piernas (neuropatía motora).
- Falta de aliento, infección o inflamación pulmonar (neumonía intersticial o fibrosis pulmonar), coágulo en un vaso sanguíneo del pulmón (embolismo pulmonar), falta de aire (disnea), líquido en pulmones (derrame pleural).
- Obstrucción en el intestino, perforación del intestino, inflamación del colon (colitis isquémica), inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Picazón, erupciones de la piel/enrojecimiento.
- Nivel elevado de creatinina en la sangre, indicando un deterioro de la función renal.
- Insuficiencia cardíaca.
- Aumento de la temperatura, deshidratación, debilidad (astenia), edema, malestar general.

Muy raros (afectan hasta 1 de cada 10.000 pacientes):

- Trastorno súbito en las células que forman la sangre (leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico).
- Reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales con shock (shock anafiláctico).
- Estado de confusión.
- Confusión, afectación de ciertos nervios (neuropatía autónoma), dando lugar a parálisis de los músculos intestinales (íleo paralítico) y una bajada brusca de la presión arterial a veces con mareo, producido por ejemplo, por incorporarse rápidamente después de estar sentado o acostado (hipotensión ortostática).
- Ataques epilépticos, trastornos del cerebro caracterizados por convulsiones y disminución de la conciencia (encefalopatía), problemas de coordinación (ataxia), mareos, dolor de cabeza.
- Deterioro del nervio óptico y/o deterioro visual (escotoma centelleante).
- Pérdida o reducción de la audición (ototoxicidad), zumbido en los oídos (tinnitus), vértigo.
- Ritmo cardíaco irregular y rápido (fibrilación atrial, taquicardia supraventricular).
- Tos, presión arterial pulmonar elevada.
- Coágulo en un vaso sanguíneo del abdomen e intestino (trombosis mesentérica), inflamación del colon a veces acompañada de una diarrea grave persistente (colitis pseudomembranosa, colitis neutropénica), retención de líquidos (ascitis), inflamación del esófago, estreñimiento.
- Fallo de la función del hígado (necrosis hepática, encefalopatía hepática), ambas con notificaciones de casos de muertes.
- Reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo fiebre, enrojecimiento y/o ampollas en la piel, con compromiso de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson), ampollas y descamación generalizada de la piel (necrólisis epidérmica tóxica o Síndrome de Lyell), enrojecimiento (exudativo) con manchas rojas irregulares (eritema multiforme), inflamación de la piel con ampollas y descamación (dermatitis exfoliante); urticaria, uñas frágiles (se recomienda proteger las manos y los pies del sol durante el tratamiento).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles):

- Complicaciones producidas por los productos de desecho de las células cancerígenas destruidas (síndrome de lisis tumoral).
- Acumulación de líquido en los ojos (edema macular), destellos en los ojos (fotopsia), pequeños puntos o partículas flotando en el campo de visión (flotadores vítreos).
- Inflamación de una vena (flebitis).
- Depósitos excesivos de colágeno en la piel (esclerodermia).
- Enfermedad alérgica que produce dolor de las articulaciones, erupción en la piel y fiebre (lupus eritematoso sistémico).
- Alteraciones en la coagulación sanguínea (coagulación intravascular diseminada), que puede estar asociada a sepsis o fallo multiorgánico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TARVEXOL

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, protegido de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato luego de la dilución. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarán las 24 horas a una temperatura de entre 2°C a 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

No utilice Tarvexol después de la fecha de caducidad que aparece en el rótulo y en el estuche.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Este medicamento ha sido prescripto para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, por más que posean los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.

Fórmula

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Tarvexol **30 mg/5 ml** contiene:

Paclitaxel..... 30,000 mg

Excipientes: Aceite de ricino polioxietileno 2,612 g; Etanol anhidro 2,008 g.

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Tarvexol **100 mg/16,7 ml** contiene:

Paclitaxel..... 100,200 mg

Excipientes: Aceite de ricino polioxietileno 8,724 g; Etanol anhidro 6,708 g.

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Tarvexol **150 mg/25 ml** contiene:

Paclitaxel..... 150,000 mg

Excipientes: Aceite de ricino polioxietileno 13,060 g; Etanol anhidro 10,042 g.

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Tarvexol **210 mg/35 ml** contiene:

Paclitaxel..... 210,000 mg

Excipientes: Aceite de ricino polioxietileno 18,284 g; Etanol anhidro 14,058 g.

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Tarvexol **300 mg/50 ml** contiene:

Paclitaxel..... 300,000 mg
Excipientes: Aceite de ricino polioxielilenado 26,120 g; Etanol anhidro 20,083 g.

Cada frasco ampolla de la solución concentrada de Tarvexol **600 mg/100 ml** contiene:

Paclitaxel..... 600,000 mg
Excipientes: Aceite de ricino polioxielilenado 52,240 g; Etanol anhidro 40,166 g.

Presentaciones

Tarvexol - Paclitaxel 30 mg/5 ml: Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 y 10 frasco ampollas.
Tarvexol - Paclitaxel 100 mg/16,7 ml: Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 y 10 frasco ampollas.
Tarvexol - Paclitaxel 150 mg/25 ml: Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 y 10 frasco ampollas.
Tarvexol - Paclitaxel 210 mg/35 ml: Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 y 10 frasco ampollas.
Tarvexol - Paclitaxel 300 mg/50 ml: Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 y 10 frasco ampollas.
Tarvexol - Paclitaxel 600 mg/100 ml: Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 y 10 frasco ampollas.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

Precauciones especiales para la administración

Manipulación

Como sucede con todos los agentes antineoplásicos, paclitaxel debe manipularse con precaución. Se debe advertir a las mujeres embarazadas o en edad fértil que eviten manipular agentes citotóxicos.

Las diluciones se llevarán a cabo en condiciones de asepsia por personal experimentado y en un área específica. Deberán usarse guantes de protección adecuados. Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y las mucosas. En caso de contacto con la piel, se lavará el área afectada con agua y jabón.

Tras la exposición tópica se han descrito hormigueo, sensación de quemazón y enrojecimiento. En caso de contacto con las mucosas, éstas deben lavarse a fondo con abundante agua. Tras la inhalación, se han informado disnea, dolor torácico, quemazón en la garganta y náuseas.

Si los viales cerrados se refrigeran puede formarse un precipitado que se redissuelve agitando ligeramente cuando se alcanza la temperatura ambiente. Esto no afecta a la calidad del producto. Si la solución permanece turbia o si queda un precipitado insoluble, debe desecharse el vial.

Después de múltiples extracciones del producto, los viales mantienen la estabilidad microbiológica, química y física durante 28 días a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). El almacenamiento durante otras extensiones de tiempo y bajo otras condiciones será responsabilidad del usuario.

Preparación para la administración intravenosa (IV)

Antes de proceder a la infusión, Tarvexol debe diluirse utilizando técnicas asépticas. La dilución debe realizarse empleando solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5%, o una mezcla de dextrosa 5% y solución de cloruro de sodio 0,9% hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

Se ha demostrado la estabilidad química y física de soluciones preparadas para infusión a 2-8 °C y 25 °C durante 5 días cuando se diluyen en una solución de dextrosa al 5% o en solución de cloruro sódico al 0,9%.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las condiciones y el tiempo de almacenamiento son responsabilidad del usuario y normalmente no debería ser superior a 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se realice en condiciones asépticas validadas y controladas.

El almacenamiento durante otro tiempo y bajo otras condiciones será responsabilidad del usuario. Tras la preparación, estas soluciones pueden presentar un ligero aspecto turbio que se atribuye al excipiente del preparado y que no se elimina por filtración. Paclitaxel debe administrarse con un aparato de infusión adecuado provisto de una membrana microporosa filtrante, con poros $\leq 0,22 \mu\text{m}$. No se han observado pérdidas de potencia relevantes tras la liberación simulada de la solución a través de equipos para infusión IV provistos de filtro en línea.

Se han comunicado casos aislados de precipitación durante las infusiones de paclitaxel, generalmente hacia el final del período de infusión de 24 horas. Aunque no se ha establecido la causa de esta precipitación, probablemente está ligada a la sobresaturación de la solución diluida. Para reducir el riesgo de precipitación, paclitaxel debe administrarse tan pronto como sea posible una vez realizada la dilución, y deben evitarse la excesiva agitación, vibración o sacudidas.

Los equipos para infusión deben lavarse profusamente antes de utilizarse. Durante la infusión debe examinarse con regularidad el aspecto de la solución y, en caso de observarse precipitación, la infusión debe interrumpirse.

Para minimizar la exposición del paciente al DEHP que puede formarse por lixiviación del plástico PVC presente en bolsas, equipos de infusión o demás instrumentos médicos, las soluciones diluidas de Paclitaxel deberán conservarse en envases no PVC (vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse con un equipo de polietileno. La utilización de los modelos de filtros que tienen incorporado un tubo corto de salida/entrada de plástico PVC no tiene mayor relevancia porque la cantidad de DEHP que pueda liberarse no es significativa.

Eliminación

Todos los elementos utilizados en la preparación y administración, y los que hubieran podido estar en contacto con paclitaxel, deben ser eliminados de acuerdo con las disposiciones locales referentes al manejo de los productos citotóxicos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.032.

Elaborado en:

EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestraße 11
AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

Importado por:

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:
0800 - 555 - 2246 (OPCION 2)

A.N.M.A.T.
FOLIO
000263
M. DE ENTRADAS



SANDOZ A Novartis
Division

Última revisión: Julio 2017 (CDS 04/2016). Aprobado por Disposición N°

Novartis Argentina S.A.
Farm. Peta Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico – M.N. 15101
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 11134-17-7 inf paciente tarvexol

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.