



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-16484673-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-16484673-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Johnson & Johnson Medical S.A., solicita la cancelación del Certificado Nro. PM 16-339, inscripto en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM).

Que lo solicitado se encuadra en el Artículo 8º, inciso a) de la Ley N° 16.463.

Que el Instituto Nacional de Productos Médicos y la Dirección de Gestión e Información Técnica han tomado intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud a las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. – Cancélese el Certificado Nro. PM 16-339, inscripto en el RPPTM, propiedad de la firma Johnson & Johnson Medical S.A., de acuerdo con el Artículo 8º, inciso a) de la Ley N° 16.463.

ARTÍCULO 2º. – Regístrese; notifíquese al interesado la presente disposición. Cumplido, archívese.

EX-2023-16484673-DGA#ANMAT

nbe

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.03.10 14:59:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.10 14:59:12 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

Industria Argentina

Contenido: 5 ml

PACLITAXEL MICROSULES

PACLITAXEL 30 mg/5 ml

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV

Nº de lote y Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 30 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado 2,635 g, Ácido cítrico anhidro 10 mg, Alcohol etílico absoluto c.s.p. 5 ml

Contenido de alcohol: 47,5 g/100 ml

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica”.**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.987

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-42934146 ROT PRIM 30mg-5ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.28 10:22:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.28 10:22:32 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 1 frasco ampolla por 5 ml

PACLITAXEL MICROSULES

PACLITAXEL 30 mg/5 ml

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV

Nº de lote y Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 30 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado 2,635 g, Ácido cítrico anhidro 10 mg, Alcohol etílico absoluto c.s.p. 5 ml

Contenido de alcohol: 47,5 g/100 ml

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica”.**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.987

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-42934146 ROT SEC 30mg-5ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.28 10:22:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.28 10:22:20 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

Industria Argentina

Contenido: 17 ml

PACLITAXEL MICROSULES

PACLITAXEL 100 mg/17ml

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV

Nº de lote y Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 100 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado 8,959 g, Ácido cítrico anhidro 34 mg, Alcohol etílico absoluto c.s.p. 17 ml

Contenido de alcohol: 47,5 g/100 ml

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica”.**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.987

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-42934146 ROT PRIM 100 mg-17ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.28 10:22:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.28 10:22:06 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 1 frasco ampolla por 17 ml

PACLITAXEL MICROSULES

PACLITAXEL 100 mg/17 ml

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV

Nº de lote y Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 100 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado 8,959 g, Ácido cítrico anhidro 34 mg, Alcohol etílico absoluto c.s.p. 17 ml

Contenido de alcohol: 47,5 g/100 ml

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica”.**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.987

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-42934146 ROT SEC 100 mg-17ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.28 10:21:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.28 10:21:57 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

Industria Argentina

Contenido: 25 ml

PACLITAXEL MICROSULES

PACLITAXEL 150 mg/25ml

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV

Nº de lote y Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 150 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado 13,175 g, Ácido cítrico anhidro 50 mg, Alcohol etílico absoluto c.s.p. 25 ml

Contenido de alcohol: 47,5 g/100 ml

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica”.**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.987

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-42934146 ROT PRIM 150 mg-25ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.28 10:21:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.28 10:21:49 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 1 frasco ampolla por 25 ml

PACLITAXEL MICROSULES

PACLITAXEL 150 mg/25 ml

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV

Nº de lote y Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 150 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado 13,175 g, Ácido cítrico anhidro 50 mg, Alcohol etílico absoluto c.s.p. 25 ml

Contenido de alcohol: 47,5 g/100 ml

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica”.**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.987

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-42934146 ROT SEC 150 mg-25ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.28 10:21:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.28 10:21:41 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

Industria Argentina

Contenido: 50 ml

PACLITAXEL MICROSULES

PACLITAXEL 300 mg/50 ml

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV

Nº de lote y Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 300 mg

Aceite de castor polioxietilado 26,35 g, Acido cítrico anhidro 100 mg, Alcohol absoluto c.s.p.
50 ml

Contenido de alcohol: 47,5 g/100 ml

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica”.**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.987

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-42934146 ROT PRIM 300 mg-50 ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.28 10:21:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.28 10:21:32 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 1 frasco ampolla por 50 ml

PACLITAXEL MICROSULES

PACLITAXEL 300 mg/50 ml

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV

Nº de lote y Fecha de vencimiento

Composición:

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 300 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado 26,35 g, Acido cítrico anhidro 100 mg, Alcohol absoluto c.s.p. 50 ml

Contenido de alcohol: 47,5 g/100 ml

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica”.**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.987

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-42934146 ROT SEC 300 mg-50 ml

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.28 10:21:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.28 10:21:21 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

Industria Argentina

PACLITAXEL MICROSULES

PACLITAXEL 30 mg/5 ml - 100 mg/17 ml

150 mg/25 ml - 300 mg/50 ml

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV

Composición:

PACLITAXEL MICROSULES 30 mg/5 ml

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 30 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado 2,635 g, Ácido cítrico anhidro 10 mg, Alcohol etílico absoluto c.s.p. 5 ml

PACLITAXEL MICROSULES 100 mg/17 ml

Paclitaxel 100 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado 8,959 g, Ácido cítrico anhidro 34 mg, Alcohol etílico absoluto c.s.p. 17 ml

PACLITAXEL MICROSULES 150 mg/25 ml

Paclitaxel 150 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado 13,175 g, Ácido cítrico anhidro 50 mg, Alcohol etílico absoluto c.s.p. 25 ml

PACLITAXEL MICROSULES 300 mg/50 ml

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 300 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado 26,35 g, Acido cítrico anhidro 100 mg, Alcohol absoluto c.s.p. 50 ml

Todas las presentaciones contienen 6 mg de Paclitaxel por mililitro de solución.

ADVERTENCIA

Paclitaxel, solución inyectable debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterápicos.

El tratamiento adecuado de las complicaciones es posible únicamente cuando las instalaciones de diagnóstico y de tratamiento están disponibles.

Se han presentado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad severas caracterizadas por disnea e hipotensión que requieren tratamiento, angioedema y urticaria generalizada en 2-4% de los pacientes que recibieron Paclitaxel en estudios clínicos. Se presentaron reacciones fatales en pacientes, a pesar de la premedicación. Se debe administrar previamente corticosteroides, difenhidramina y antagonistas H₂ a todos los pacientes (ver Posología/Dosificación y Modo de Administración). Los pacientes que experimentan reacciones severas de hipersensibilidad no deben recibir nuevamente la droga.

No administrar Paclitaxel en pacientes con tumores sólidos que presentan valores iniciales menores de 1500 células/mm³ en el recuento de neutrófilos. Asimismo, no debe administrarse en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA si los valores iniciales en el recuento de neutrófilos son menores de 1000 células/mm³. Se recomienda llevar a cabo con frecuencia recuentos de sangre periférica en todos los pacientes que reciben Paclitaxel para controlar la aparición de supresión de médula ósea,- neutropenia primaria- que puede ser severa y producir infecciones.

Acción Terapéutica

Agentes antineoplásicos (taxanos), código ATC: L01C D01.

INDICACIONES

Carcinoma de ovario.

Paclitaxel está indicado como tratamiento de primera línea y quimioterapia subsecuente del Carcinoma de ovario avanzado o con enfermedad residual (>1 cm), tras laparotomía inicial. Cuando se lo utiliza como tratamiento de primera línea, se indica en combinación con Cisplatino.

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 aquellas pacientes con carcinoma de mama y ganglios positivos, después de haber recibido la combinación de antracicilina 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 antracicilina 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 las 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 está indicado en combinación con cisplatino como el tratamiento de primera línea del carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPNM) en pacientes que no son candidatos para radioterapia o cirugía curativa.

Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA:

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

Los datos de eficacia que apoyan esta indicación son limitados

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICA/PROPIEDADES

Acción farmacológica

Paclitaxel es un agente antimicrotúbulo que promueve la unión de microtúbulos de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos evitando la despolimerización.

Dicha estabilidad da por resultado la inhibición de la reorganización normal de la red de microtúbulos que es fundamental para la interfase y las funciones mitóticas de las células.

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 perfusiones 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, indicando la presencia de una distribución extravascular importante y/o fijación tisular. Con la perfusión 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_{max} y AUC_{0→∞} del 75% y del 81%, respectivamente.

Absorción

Después de una dosis intravenosa de 100 mg/m², administrada en forma de perfusión durante 3 horas a 19 pacientes que sufrían SK, la C_{max} media fue 1,530 ng/ml (rango 761 -2,860 ng/ml) y la AUC media fue 5,619 ng.h/ml (rango 2,609 - 9,428 ng.h/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 intraindividual en la exposición sistémica a paclitaxel fue mínima. No hubo evidencia de acumulación de paclitaxel con la administración de varios ciclos de tratamiento.

Distribución

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.

Biotransformación y eliminación

La disposición metabólica de paclitaxel en el hombre no ha sido totalmente caracterizada. Los valores medios de la recuperación urinaria del fármaco no modificados, se han estimado entre 1,3 a 12,6% de la dosis administrada, indicando la presencia de un aclaramiento no renal importante. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar pueden ser el mecanismo principal de disposición 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-dihidroxi-paclitaxel respectivamente. La formación de estos metabolitos hidroxilados está catalizada por CYP2C8, CYP3A4 y ambos, CYP2C8 y CYP3A4, respectivamente. No se ha estudiado formalmente el efecto de la alteración hepática o renal sobre disposición de paclitaxel tras perfusión continua de 3 horas. Los parámetros farmacocinéticos de un paciente sometido a hemodiálisis al que se administró paclitaxel 135 mg/m² en perfusión de 3 horas, se mantuvieron en el rango definido para los pacientes no dializados. En ensayos clínicos en los que se administraron concomitantemente paclitaxel y doxorubicina, aumentaron la distribución y la eliminación tanto de doxorubicina como de sus metabolitos. Cuando se administró paclitaxel inmediatamente después de doxorubicina, la exposición plasmática total a doxorubicina fue un 30% mayor que cuando se espacian ambos fármacos durante un intervalo de 24 horas.

Para el uso de paclitaxel en combinación con otras terapias, se debe consultar la Ficha Técnica de cisplatino o trastuzumab, con el fin de obtener información sobre el uso de estos medicamentos.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha estudiado el potencial cancerígeno del paclitaxel. No obstante, de acuerdo con los datos publicados, el paclitaxel es un agente cancerígeno y genotóxico potencial a dosis clínicas, basándose en su mecanismo farmacodinámico de acción. Se ha demostrado que el paclitaxel tiene efectos mutágenos en sistemas de ensayo de mamíferos tanto *in vitro* como *in vivo*.

Se ha demostrado que el paclitaxel tiene efectos embriotóxicos y fetotóxicos en conejos, y reduce la fertilidad en ratas.

Se han observado efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos a dosis bajas, y pérdida de fertilidad en machos y hembras a dosis tóxicas. Se observó toxicidad embriofetal, indicada por mortalidad uterina, aumento de reabsorciones intrauterinas y aumento de muertes fetales con la administración de dosis tóxicas para la madre a ratas y conejos. En conejos, se observaron efectos teratógenos a dosis inferiores a la toxicidad materna. Se observó una excreción limitada de paclitaxel en la leche de ratas lactantes. El paclitaxel no tuvo efectos mutágenos, pero causó aberraciones cromosómicas tanto *in vitro* como *in vivo*. No se ha estudiado el potencial cancerígeno del paclitaxel. En estudios histopatológicos, se observaron efectos neurotóxicos retardados tras la administración reiterada, sin indicios o con indicios limitados de recuperación.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Fármaco	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 min.
Difenhidramina**	50 mg IV	30 a 60 min
Cimetidina o Ranitidina	300 mg IV 50 mg IV	30 a 60 min

* 8-20 mg para pacientes SK

** o un antihistamínico equivalente; p, ej.: clorfeniramina 10 mg IV.

La medicación de apoyo apropiada debe estar fácilmente disponible en caso de reacciones severas de hipersensibilidad.

Paclitaxel debe administrarse a través de un filtro en serie de una membrana microporosa $\leq 0,22 \mu\text{m}$.

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 perfusión, 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 perfusión 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.

Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama:

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/ m² administrado durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de tres 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 doxorubicina (50 mg/ m²), debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de paclitaxel es de 220 mg/m² administrados por vía intravenosa durante un periodo de tres horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos.

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 perfusión 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 (para una posología más detallada, ver la Ficha Técnica de trastuzumab).

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 perfusión 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 peor) deberán recibir una dosis reducida en un 25% hasta 75 mg/m² en los ciclos sucesivos.

Ajuste de dosis durante el tratamiento

El carcinoma de mama metastásico (CMM), cáncer de ovario (COM) y carcinoma de pulmón no microcítico avanzado (CPNM).

Los ciclos de paclitaxel no deben reanudarse hasta que el recuento de neutrofilos se al menos de 1500 células/ mm³ y el de plaquetas se al menos de 100.000 células/ mm³. Los pacientes que presenten una neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500/mm³ durante una semana o más) o neuropatía periférica grave durante la terapia con paclitaxel deberá tener reducida la dosis en un 20% (CPNM y primera línea de tratamiento del cáncer de ovario) o a un 25 % (CMM y COM) para ciclo posteriores de paclitaxel.

Pacientes con mucositis (grado 2 o peor) durante la terapia de paclitaxel deberá reducir la dosis en un 25 % en los ciclos sucesivos.

Pacientes con alteración hepática:

Estudios en pacientes con alteración hepática no han sido realizados. Los datos disponibles no son adecuados como para recomendar una modificación de la dosis en los pacientes con alteración hepática moderada o medianamente severa. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Pacientes con alteración en la función renal:

Estudios en pacientes con alteración renal no han sido realizados y no hay suficientes datos como para recomendar una dosis.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Paclitaxel en niños y adolescentes (menores de 18 años) debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia.

Método de administración

Precauciones a tomar antes de manipular o administrar el medicamento.

La concentración de la solución para perfusión debe ser diluida y administrada solo por vía intravenosa

Modo de preparación

Paclitaxel Microsules solución concentrada, debe diluirse antes de la perfusión, en solución de cloruro de sodio al 0,9%, o dextrosa al 5%, o dextrosa

Ringer al 5%, para obtener una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml. Después de la preparación, la solución puede presentar turbiedad atribuible al vehículo de la formulación.

Los productos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente para determinar la presencia de partículas o coloración antes de ser aplicados.

Estabilidad: Las soluciones diluidas de Paclitaxel son estables hasta 27 horas conservadas a temperatura ambiente, 15°C - 30°C, protegidas de la luz.

CONTRAINDICACIONES

Paclitaxel Microsules está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Paclitaxel o a cualquier otro componente de la fórmula especialmente al aceite de castor polioxetilado.

Neutropenia.

Embarazo - Lactancia

Asimismo, no debe administrarse en pacientes con tumores sólidos que presentan valores iniciales en el recuento de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm³ ni en pacientes con sarcoma de Kaposi (SK) asociado a SIDA que presentan valores iniciales en el recuento de neutrófilos inferiores a 1.000 células/mm³.

En los casos de SK, el paclitaxel también está contraindicado en pacientes con infecciones concomitantes graves y no controladas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad significativas caracterizadas por disnea que requieren broncodilatadores 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 perfusión de paclitaxel deberá interrumpirse de inmediato, iniciándose tratamiento sintomático agresivo y el paciente no será expuesto de nuevo al fármaco.

Síntomas menores como sofocos o reacciones en la piel no requieren interrupción de la terapia.

Los pacientes deben observarse atentamente durante el inicio del ciclo del tratamiento. Terapias apropiadas de apoyo deben estar disponibles en caso de reacciones de hipersensibilidad graves.

Trastornos hematológicos

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 el de plaquetas hasta recuperar $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK). En el estudio clínico SK, la mayoría de los pacientes recibieron factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF).

Pacientes con neutropenia severa ($500 \text{ células}/\text{mm}^3$ durante 7 días o más) durante un ciclo de paclitaxel o sepsis neutropénica deberán reducir la dosis de paclitaxel en ciclos sucesivos.

Mucosistis

La mucositis moderada a severa es poco frecuente con la dosis recomendada y el calendario de paclitaxel. Sin embargo, si el tratamiento se debe continuar en el caso de reacciones moderadas o graves, la dosis de paclitaxel debe reducirse para los ciclos de paclitaxel sucesivos. En pacientes con KS, la mucositis grave es rara. Si se producen reacciones graves, la dosis de paclitaxel debe reducirse en un 25%

Anomalías en la conducción cardiaca y arritmias

En raras ocasiones se han comunicado anomalías graves de la conducción cardiaca con paclitaxel como agente único. Se han observado cambios leves en el electrocardiograma durante la administración de paclitaxel. La monitorización cardiaca no se recomienda excepto en pacientes con alteraciones graves de la conducción o arritmias. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción o arritmias 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. Además se han observado palpitaciones, taquicardia y síncope en estudios con paclitaxel en CMM y COM. Por lo tanto es recomendable monitorizar las constantes vitales, especialmente durante la primera hora de perfusión 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 estudios de CMM y COM un total de dos pacientes sufrieron insuficiencia cardiaca congestiva de Grado 4. 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 cardiaca. Cuando las pacientes son candidatas para el tratamiento con paclitaxel con estas combinaciones, deberán someterse a una revisión de la función cardiaca de base que incluya historial clínico, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o gammagrafía isotópica. Además la función cardiaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización ayudará a identificar a aquellas pacientes que desarrollen disfunción cardiaca 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 cardiaca, aunque sea asintomática, los médicos deberán tratar de evaluar cuidadosamente los beneficios clínicos de esta terapia frente al potencial para producir daño cardiaco, incluyendo el potencial para producir daño cardíaco irreversible. Si se continúa con la administración de tratamiento, la monitorización de la función cardiaca deberá ser más frecuente (p.ej cada 1-2 ciclos). Para más datos ver las Fichas Técnicas de trastuzumab o doxorubicina.

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 perfusión 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.

La neuropatía puede persistir una vez finalizado el tratamiento.

Alteraciones Hepáticas

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 perfusión continua de 3 horas a pacientes con alteración moderada de la función hepática. Cuando paclitaxel se administra en perfusiones 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. La información disponible no es suficiente para recomendar modificaciones en la dosificación de pacientes con alteraciones hepáticas suaves o moderadas. No se dispone de datos en pacientes con colestasis grave. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Gastrointestinal

Raramente se ha notificado colitis pseudomembranosa, incluyendo 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.

En los pacientes con SK, la mucositis grave es rara. Si se producen reacciones graves, la dosis de paclitaxel debe reducirse en un 25%

Síndrome de lisis tumoral

Complicaciones causadas por los productos de degradación de las células cancerosas muertas que puede producir, debilidad muscular debido al aumento de los niveles de potasio en la sangre, insuficiencia renal aguda debida al aumento de los niveles de fosfato en sangre, convulsiones y trastornos del movimiento debido a unos niveles más bajos de calcio en sangre.

Otros

La cantidad de alcohol de 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 producir reacciones alérgicas graves porque contiene Aceite de castor polioxietilado.

Precauciones

Agente citotóxico.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica.

Paclitaxel Microsules es un medicamento anticanceroso citotóxico, debe guardarse precaución en el manejo de este fármaco. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de Paclitaxel entra en contacto con la piel, se deberá lavar la zona afectada completa e inmediatamente con agua y jabón.

Si la solución de paclitaxel entra en contacto con las mucosas, se deberá enjuagar con abundante agua.

Deberá evitarse el contacto del concentrado sin diluir (**Paclitaxel Microsules**), con equipos plásticos de cloruro de polivinilo (PVC) utilizados para preparar soluciones para perfusión. Con el objeto de minimizar la exposición del paciente con el plastificador DEHP (di-2-etilhexilftalato), que puede alcalinizarse en la bolsa de perfusión de PVC, la solución diluida de Paclitaxel deberá almacenarse en botellas (vidrio, polipropileno) y administrarse a través de una línea de polietileno con un filtro en la misma conteniendo una membrana microporosa no mayor de 0,22 micrones.

Las reacciones de hipersensibilidad, probablemente, son mediadas por histamina.

Para prevenir reacciones de hipersensibilidad severas, se deberá administrar a todos los pacientes: una premedicación que consiste en Dexametasona 20 mg por vía oral (pacientes con tumores sólidos) o Dexametasona 10 mg por vía oral (pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA) administrada 12 a 6 horas antes de Paclitaxel; Difenhidramina (o equivalente) 50 mg por vía intravenosa, 30 a 60 minutos antes de Paclitaxel, Cimetidina (300 mg) o Ranitidina

(50 mg) por vía intravenosa, 30 a 60 minutos antes de Paclitaxel y Famotidina (20 mg por vía intravenosa), 30 a 60 minutos antes de administrar Paclitaxel.

Sin embargo, las reacciones severas como hipotensión que requieren tratamiento, disnea que requiera broncodilatadores, angioedema o urticaria generalizada obligan a discontinuar inmediatamente la administración de Paclitaxel y emplear un tratamiento sintomático agresivo.

Se debe realizar monitoreo frecuente del recuento globular durante el tratamiento con paclitaxel. Si bien la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de sintomatología severa es inusual y requiere una reducción de la dosis de **Paclitaxel** en todos los ciclos subsiguientes del 20%.

Pruebas de laboratorio de utilidad: se deberán evaluar los recuentos de glóbulos blancos (fundamentalmente neutrófilos); plaquetas y hemoglobina.

Reacción en el sitio de la inyección:

Las reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo aquellas que resultan de la extravasación, son generalmente leves y consisten en: eritema, sensibilidad, decoloración de la piel o hinchazón en el sitio de la inyección. Estas reacciones se han observado con mayor frecuencia con la perfusión de 24 horas frente a la de tres horas. Raramente se han informado recidivas de reacciones cutáneas en el sitio de extravasaciones previas luego de la administración de Paclitaxel en distintos sitios de aplicación.

Raramente se han informado efectos más severos tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación cutánea, necrosis y fibrosis en informes de farmacovigilancia sobre la seguridad de Paclitaxel. En algunos casos, el comienzo de la reacción en el sitio de la inyección ocurre durante una perfusión prolongada, o bien se demora una semana a diez días.

Hasta el momento, se desconoce un tratamiento específico para reacciones por extravasación.

Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda controlar cuidadosamente el sitio de perfusión por una posible infiltración durante la administración de la droga.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El régimen recomendado para la administración de paclitaxel en la quimioterapia de primera línea del carcinoma ovárico es administrar el paclitaxel antes del cisplatino. Cuando el paclitaxel se administra antes del cisplatino, el perfil de seguridad del paclitaxel es coherente con el descrito para su uso como agente único. Cuando el paclitaxel se administró después del cisplatino, los pacientes mostraron una mielosupresión más profunda y una disminución de aproximadamente un 20% en el aclaramiento del paclitaxel.

En los cánceres ginecológicos, las pacientes tratadas con paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de insuficiencia renal que las tratadas con cisplatino solo.

Debido a que la eliminación de la doxorubicina y de sus metabolitos activos puede reducirse cuando se administra paclitaxel y doxorubicina muy próximos en el tiempo, el paclitaxel para el tratamiento inicial del cáncer metastásico de mama debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina.

El metabolismo de paclitaxel está catalizado, en parte, por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por lo tanto, en ausencia de un estudio farmacocinético de interacción medicamentosa, se debe tener cuidado al administrar paclitaxel conjuntamente con medicamentos inhibidores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4 (ej. ketoconazol y antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir), porque la toxicidad de paclitaxel puede aumentar debido a la mayor exposición a paclitaxel. Se recomienda no administrar paclitaxel conjuntamente con medicamentos inductores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4 (ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina), porque el menor grado de exposición a paclitaxel puede afectar a su eficacia.

Los estudios en pacientes con SK que utilizaban varios medicamentos concomitantes sugieren que el aclaramiento sistémico del paclitaxel es significativamente menor en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no de indinavir. No se dispone de información suficiente sobre las interacciones con otros inhibidores de la proteasa. Por consiguiente, el paclitaxel debe administrarse con precaución a pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la proteasa.

Embarazo

No existen estudios controlados en mujeres embarazadas, de todos modos Paclitaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se ha demostrado que el paclitaxel tiene efectos teratógenos, embriotóxicos y mutágenos en muchos sistemas experimentales.

Las mujeres embarazadas no deben recibir **Paclitaxel** (ver Contraindicaciones). Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo durante el tratamiento con **Paclitaxel Microsules**; si la paciente se embaraza durante el tratamiento, o si se administra Paclitaxel durante el embarazo, se deberá informar a la paciente sobre los riesgos potenciales para el feto.

Anticoncepción en hombres y mujeres:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento con Paclitaxel Microsules. Se recomienda a los varones tratados con Paclitaxel Microsules que se abstengan de engendrar hijos durante y hasta 6 meses después del tratamiento.

Lactancia

El uso de paclitaxel está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si el paclitaxel se excreta en la leche materna. Los estudios en animales muestran que el paclitaxel pasa a la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con paclitaxel.

Fertilidad

Los pacientes varones deben informarse sobre la criopreservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento con paclitaxel debido al riesgo de esterilidad irreversible.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que Paclitaxel Microsules puede causar efectos adversos tales como cansancio y mareo y por su contenido de alcohol no es prudente conducir y manejar máquinas inmediatamente después de recibir un ciclo de tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Se incluye una lista de los efectos indeseables de cualquier gravedad asociados con la administración de paclitaxel, como agente único, administrado en perfusión de tres horas en enfermedad metastásica (286 pacientes tratados en estudios clínicos con paclitaxel y 812 pacientes tratados en otros estudios clínicos) y de los notificados en los datos de seguridad post-comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas a continuación se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Infecciones e infestaciones:	<p><i>Muy frecuentes:</i> infección (principalmente infecciones en el tracto urinario y en el tracto superior de las vías respiratorias incluyendo herpes simple, candidiasis oral, faringitis, rinitis), con casos reportados de desenlace mortal.</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> shock septicémico.</p> <p><i>Raras*:</i> sepsis, neumonía, peritonitis,</p> <p><i>Muy raras:</i> colitis pseudomembranosa</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	<p><i>Muy frecuentes:</i> mielosupresión, neutropenia anemia, trombocitopenia, leucopenia grave, hemorragia</p> <p><i>Raras*:</i> neutropenia febril</p> <p><i>Muy raras*:</i> leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico.</p> <p><i>Frecuencia no conocida:</i> coagulación intravascular diseminada</p>
Trastornos del sistema inmunológico:	<p><i>Muy frecuentes:</i> reacciones de hipersensibilidad leves (principalmente rubor y exantema excesivo).</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> reacciones de hipersensibilidad significativa que exigen tratamiento (hipotensión, edema angioneurótico, distrés respiratorio, urticaria generalizada, escalofríos, dolor de espalda, dolor en el pecho, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión).</p> <p><i>Raras*:</i> reacciones anafilácticas.</p> <p><i>Muy raras*:</i> shock anafiláctico</p> <p><i>Frecuencia no conocida:</i> broncoespasmo</p>
Trastornos nutricionales y del metabolismo:	<p><i>Raras*:</i> deshidratación</p> <p><i>Muy raras*:</i> anorexia.</p>

	<i>Frecuencia no conocida*</i> : síndrome de lisis tumoral.
Trastornos psiquiátricos	<i>Muy raras*</i> : estado de confusión.
Trastornos del sistema nervioso:	<i>Muy frecuentes: neurotoxicidad</i> (principalmente: periférica**), <i>Raras*</i> : neuropatía motora** (con el resultado de debilidad distal menor). <i>Muy raras*</i> : convulsiones epilépticas, neuropatía** (con el resultado de íleo paralítico e hipotensión ortostática), encefalopatía, convulsiones, mareos, ataxia, cefalea
Trastornos oculares:	<i>Muy raras*</i> : alteraciones visuales y/o trastornos del nervio óptico (escotomas centellantes), especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas. <i>Frecuencia no conocida*</i> : edema macular, ftopsia, flotadores vítreos.
Trastornos del oído y del laberinto:	<i>Muy raras*</i> : ototoxicidad, pérdida de la audición, vértigo, tinnitus
Trastornos cardíacos:	<i>Frecuente</i> : bradicardia <i>Poco frecuentes</i> : infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular y síncope, cardiomiopatía, taquicardia asintomática ventricular, taquicardia con bigeminismo. <i>Raras*</i> : fallo cardíaco <i>Muy raras*</i> : fibrilación atrial, taquicardia supraventricular.
Trastornos vasculares:	<i>Muy frecuentes</i> : hipotensión. <i>Poco frecuente</i> : trombosis, hipertensión, tromboflebitis. <i>Muy raras*</i> : shock. <i>Frecuencia no conocida*</i> : flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	<i>Raras*</i> : insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial, disnea, derrame pleural. <i>Muy raras*</i> : tos
Trastornos gastrointestinales:	<i>Muy frecuentes</i> : diarrea, vómitos, náuseas, <i>Frecuente</i> : sequedad de la boca, ulceración <i>Raras*</i> : obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis <i>Muy raras *</i> : trombosis mesentérica, colitis pseudomembranosa, colitis neutropénica, ascitis, esofagitis, estreñimiento.
Trastornos hepatobiliares:	<i>Muy rara*</i> : necrosis hepática, encefalopatía hepática (ambos con casos reportados de desenlace fatal)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	<i>Muy frecuentes</i> : alopecia. <i>Frecuentes</i> : cambios leves y transitorios en la piel y las uñas <i>Raras*</i> : prurito, erupción, eritema. <i>Muy rara*</i> : síndrome de Stevens-Johnson,

	necrosis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, oncólisis (los pacientes en tratamiento deben protegerse las manos y los pies del sol) <i>Frecuencia no conocida*</i> : esclerodermia, síndrome de eritrodístesia palmoplantar
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos:	<i>Muy frecuentes</i> : artralgia, mialgia. <i>Frecuencia no conocida*</i> : lupus eritematoso sistémico
Trastornos generales y del lugar de administración:	<i>Muy frecuentes</i> : inflamación de las mucosas <i>Frecuentes</i> : reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo edema localizado, dolor, eritema, induración, sensibilidad, decoloración de la piel o hinchazón, en ocasiones extravasación que puede causar celulitis, fibrosis de piel y necrosis de piel) <i>Raras*</i> : pirexia, astenia, edema, malestar.
Pruebas de laboratorio:	<i>Frecuentes</i> : elevación importante de transaminasas AST (SGOT), elevación importante de fosfatasa alcalina <i>Poco frecuentes</i> : elevación importante de bilirrubina. <i>Raras *</i> : aumento de la creatinina sérica.

* según lo reportado en la vigilancia post comercialización

** puede persistir durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento con paclitaxel

Las 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 que las pacientes que solo recibieron tratamiento AC. Sin embargo, la frecuencia de estas reacciones adversas fue la habitual con el uso de paclitaxel como agente único, tal y como se detalla 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 + 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 doxorubicina (paclitaxel+doxorubicina: 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 perfusión 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 seguido de cisplatino. La mielosupresión fue menos frecuente y grave con paclitaxel en perfusión 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 metastático, cuando se administró paclitaxel (220 mg/m²) en perfusión de 3 horas, 24 horas después de la doxorubicina (50 mg/m²), se notificaron: neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea, con mayor frecuencia y más gravedad en comparación con los datos de la terapia standard FAC (5-FU 500mg/m², doxorubicina 50mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m²).

En cambio, las náuseas y los vómitos fueron menos frecuentes y menos graves en el régimen de paclitaxel (220 mg/m²/doxorubicina 50 mg/m²) comparados con el régimen standard FAC. El uso de corticosteroides podría haber contribuido a disminuir la frecuencia y gravedad de las náuseas y vómitos en la rama de paclitaxel/doxorubicina.

Cuando paclitaxel se administró en perfusión de 3 horas en combinación con trastuzumab para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastático, 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 tratamien-

tos 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 metastático, se observaron anomalías en la contractilidad cardiaca ($\geq 20\%$ de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda) en el 15% de los pacientes frente al 10% del régimen standard FAC. Se ha comunicado insuficiencia cardiaca 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 cardiaca en comparación con pacientes tratados con paclitaxel como fármaco 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 (ver la Ficha Técnica de trastuzumab). En todos, excepto casos excepcionales, los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado.

En ocho ensayos clínicos publicados (8 ensayos fase III), incluyendo 4.735 pacientes con cáncer de ovario avanzado y en doce ensayos clínicos publicados (una larga Fase II y once ensayos fase III), incluyendo

4.315 pacientes con CPNM tratados con paclitaxel y platino, similares efectos indeseables se observaron comparando con tratamientos con paclitaxel como único fármaco. Además íleo, efectos sobre el aclaramiento de creatinina, electrolitos anormales (por ejemplo, hiponatremia, hipomagnesemia), hiperglucemia, tos y neumonía se produjeron en muy raras ocasiones.

Se han informado casos de neumonitis por radiación en pacientes que recibieron radioterapia concurrente y/o gemcitabina.

Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA

Exceptuando 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 base a los datos del estudio clínico incluyendo 107 pacientes tratados con 100 mg/m^2 de paclitaxel administrado en perfusión de 3 horas como segunda línea de quimioterapia.

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, 20 % de los pacientes experimentaron una neutropenia severa (< 500 células/mm³). Esta tasa se eleva a 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 30-35 días en el 8% de los pacientes. En todos los casos seguidos, desapareció a los 35 días. El 22% de los pacientes experimentaron 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 que fueron mortales (2,8%), relacionados con el medicamento durante la administración de paclitaxel.

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 constatado accidentes hemorrágicos relacionados con paclitaxel quedando estos fenómenos localizados.

En el 61% de los pacientes se observó anemia (hemoglobina < 11 g/dl), de los cuales en $< 10\%$ (hemoglobina < 8 g/dl) fue grave. En 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 AST (SGOT). Para cada una de estas pruebas, los aumentos fueron graves en el 1% de los casos.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la rela-

ción riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Paclitaxel Microsules a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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 al 0800-333-1234.

Sobredosificación:

Se desconoce el antídoto para el tratamiento de sobredosis de Paclitaxel. La complicación primaria de la sobredosificación consistiría en supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.

En pacientes pediátricos podría estar asociada a una toxicidad aguda por etanol.

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

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

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

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-265

“Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance los niños”

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Presentaciones

Envases con 1 frasco-ampolla de 30 mg/5 ml; 1 frasco-ampolla de 100 mg/17 ml; 1 frasco-ampolla de 150 mg/25 ml;

1 frasco-ampolla de 300 mg/50 ml y Set de infusión estéril con regulador de flujo y filtro

DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO:

100 frascos-ampolla de 30 mg/5 ml; 100 frascos-ampolla de 100 mg/17 ml;

100 frascos-ampolla de 150 mg/25 ml; 100 frascos-ampolla de 300 mg/50 ml.

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C en su envase original.

La solución diluida para la perfusión es estable por 27 horas a temperatura ambiente (15-30) °C, protegida de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.987

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629 – Int. 109

www.microsules.com

Fecha última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-42934146 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.28 10:21:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.28 10:21:10 -03:00



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

PACLITAXEL MICROSULES

PACLITAXEL 30 mg/5 ml - 100 mg/17 ml

150 mg/25 ml - 300 mg/50 ml

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Paclitaxel Microsules y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Paclitaxel Microsules
3. Cómo usar Paclitaxel Microsules
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Paclitaxel Microsules
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Paclitaxel Microsules y para qué se utiliza

Paclitaxel pertenece a un grupo de medicamentos denominados taxanos, que se utilizan para el tratamiento del cáncer. Estos agentes inhiben el crecimiento de las células cancerosas.

Paclitaxel Microsules se utiliza para tratar:

Cáncer de ovario

- como tratamiento de primera línea (después de cirugía inicial en combinación con el fármaco a base de platino denominado cisplatino).
- después de que el tratamiento de referencia con fármacos que contienen platino no haya funcionado.

Cáncer de mama

- como tratamiento de primera línea para cáncer avanzado o cáncer que se haya extendido a otras partes del organismo (cáncer metastásico). Paclitaxel Microsules se combina bien con una *antraciclina* (por ejemplo, doxorubicina) •
 - bien con un medicamento denominado *trastuzumab* (para pacientes en los que la antraciclina no está indicada o que tengan un cáncer cuyas células poseen una proteína en su superficie llamada HER2; consulte el prospecto de trastuzumab).
 - después de cirugía inicial tras tratamiento con antraciclina y ciclofosfamida (AC) como tratamiento adicional.
- como tratamiento de segunda línea para pacientes que no han respondido a •
- los tratamientos de referencia a base de antraciclinas o que no pueden utilizar estos tratamientos.

Cáncer de pulmón no microcítico avanzado

- en combinación con cisplatino, cuando la cirugía, la radioterapia o ambas no estén indicadas.

Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA

- después de que otro tratamiento (por ejemplo, antraciclinas liposomales) no haya funcionado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Paclitaxel Microsules

No use Paclitaxel Microsules

- **si es alérgico** (hipersensible) a paclitaxel o a cualquiera de los demás

componentes de este medicamento incluidos en la sección 6, especialmente aceite de ricino polioxiethylado).

- **si está en periodo de lactancia.**

- **-si tiene unos niveles de glóbulos blancos muy bajos** (recuento basal de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$; su médico le informará sobre este aspecto). Su médico le extraerá sangre para comprobarlo.

- **si padece una infección grave y no controlada** y Paclitaxel Microsules se utiliza **para tratar el sarcoma de Kaposi.**

Si está en alguna de las circunstancias anteriores, **hable con su médico antes de empezar el tratamiento con Paclitaxel Microsules.**

Paclitaxel Microsules no está recomendado para uso en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Paclitaxel Microsules.

Antes de iniciar el tratamiento con Paclitaxel Microsules, se le darán otros medicamentos **para minimizar el riesgo de reacciones alérgicas.**

- si experimenta **reacciones alérgicas graves** (por ejemplo, dificultad para respirar, falta de aliento, opresión en el pecho, bajada de la tensión arterial, mareo, sensación de mareo, reacciones cutáneas como exantema o inflamación).

- si tiene **fiebre, escalofríos intensos, dolor de garganta o úlceras bucales** (signos de supresión de la médula ósea).

- si experimenta **entumecimiento, hormigueo, sensaciones punzantes en la piel, sensibilidad al tacto o debilidad en brazos y piernas** (signos de neuropatía periférica); puede ser necesaria una reducción de la dosis de Paclitaxel Microsules. Estos síntomas pueden continuar luego de terminar el tratamiento.

- si tiene **problemas hepáticos graves**; en este caso, no se recomienda el uso de Paclitaxel Microsules.

- si tiene **trastornos de la conducción cardíaca**.
- si desarrolla **diarrea grave o persistente**, con fiebre y dolor de estómago, durante el tratamiento con Paclitaxel Microsules o inmediatamente después de su administración. Podría tener inflamación del colon (colitis pseudomembranosa).
- si ha recibido **anteriormente radioterapia en el pecho** (dado que puede aumentar el riesgo de inflamación pulmonar).
- si tiene **llagas en la boca o enrojecimiento** (signos de mucositis) y está siendo tratado de **sarcoma de Kaposi**. Puede que necesite una dosis menor.

Comentario: las frases anteriores informan al paciente en un lenguaje coloquial y no afectan la calidad del producto, favoreciendo el uso informado y racional.

Informe a su médico inmediatamente si se encuentra en alguno de los casos mencionados.

Paclitaxel Microsules debe administrarse siempre en las venas. La administración de Paclitaxel Microsules en las arterias puede causar la inflamación de estas y usted podría experimentar dolor, inflamación, rubefacción y calor.

Paclitaxel Microsules y otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Consulte a su médico cuando use Paclitaxel al mismo tiempo que alguno de los siguientes:

- medicamentos para tratar infecciones (es decir, antibióticos tales como la eritromicina, rifampicina, etc.; en caso de duda sobre si el medicamento que está tomando es un antibiótico, pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico), y medicamentos para tratar infecciones fúngicas (ej.: ketoconazol)
- medicamentos que se utilizan para ayudar a estabilizar el estado de ánimo, también llamados antidepresivos (ej.: fluoxetina)

- medicamentos que se utilizan para tratar las crisis convulsivas (epilepsia) (ej.: carbamazepina, fenitoína)
- medicamentos que se utilizan para ayudar a reducir el nivel de lípidos en la sangre (ej.: gemfibrozilo)
- medicamentos que se utilizan para la acidez de estómago o para las úlceras estomacales (ej.: cimetidina)
- medicamentos que se utilizan para tratar el VIH y el SIDA (ej.: ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina)
- el medicamento llamado clopidogrel, que se utiliza para prevenir la formación de coágulos sanguíneos.

Uso de Paclitaxel Microsules con alimentos, bebidas y alcohol

Paclitaxel Microsules no es alterado por la ingesta de alimentos y bebidas.

Embarazo, lactancia y fertilidad

“Paclitaxel Microsules no debe usarse durante el embarazo”.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Este medicamento puede causar defectos de nacimiento, por ello, no se debe quedar embarazada durante el tratamiento con paclitaxel y usted y/o su pareja, deberán utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras esté recibiendo tratamiento con paclitaxel y durante los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Si se queda embarazada durante el tratamiento, o dentro de los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

Se recomienda a los pacientes varones tratados con paclitaxel evitar mantener relaciones sexuales para tener hijos y hasta 6 meses después del tratamiento.

Si está en periodo de lactancia, informe a su médico. Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de causar daños

en el lactante, interrumpa la lactancia si está recibiendo Paclitaxel Microsules. No reanude la lactancia hasta que su médico se lo indique.

Fertilidad

Paclitaxel puede tener provocar infertilidad que podría ser irreversible. Los pacientes varones deberán solicitar información sobre la crioconservación de esperma antes del tratamiento con paclitaxel.

Conducción y uso de máquinas

Paclitaxel Microsules puede causar efectos adversos tales como cansancio (muy frecuente) y mareo (frecuente) que pueden afectar a su capacidad para conducir y manejar máquinas. Si experimenta estos síntomas, no conduzca ni maneje máquinas hasta que los síntomas hayan desaparecido por completo. Si se le administran otros medicamentos como parte de su tratamiento, pregunte a su médico si puede conducir y utilizar máquinas.

Este medicamento contiene alcohol. Por lo tanto, puede no ser prudente conducir inmediatamente después de recibir un ciclo de tratamiento.

Información importante sobre los excipientes

Paclitaxel Microsules contiene aceite de castor polietoxilado lo que puede provocar reacciones alérgicas graves. Si es usted alérgico al aceite de ricino, consulte con su médico antes de usar Paclitaxel Microsules.

Paclitaxel Microsules contiene alcohol

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.

3. Cómo usar Paclitaxel Microsules

- Antes de iniciar el tratamiento con Paclitaxel Microsules se le darán otros medicamentos **para minimizar el riesgo de reacciones alérgicas**. Estos medicamentos pueden ser administrados en forma de comprimidos o perfusión intravenosa, o de ambas formas.

- **Paclitaxel Microsules le será administrado mediante perfusión gota a gota** en una de sus venas (perfusión intravenosa), a través de un filtro en línea. Le será administrado por un profesional sanitario que preparará la solución para perfusión antes de administrársela. La dosis que reciba dependerá también de los resultados de sus análisis de sangre. Según el tipo y la gravedad del cáncer, recibirá Paclitaxel Microsules solo o en combinación con otro agente antineoplásico.

- Paclitaxel Microsules deberá administrarse siempre en una vena durante un periodo de 3 a 24 horas. Por lo general, se administra cada 2 o 3 semanas, salvo que su médico indique otra pauta posológica. Su médico le informará del número de ciclos de tratamiento con Paclitaxel Microsules que usted necesita recibir.

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

Si recibe más Paclitaxel Microsules del que debiera

No hay un antídoto conocido para la sobredosificación por Paclitaxel Microsules. Recibirá tratamiento para sus síntomas.

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

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

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

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-265

Si olvidó usar Paclitaxel Microsules

Si cree que no ha recibido una dosis, informe a su médico o enfermera. No se le administrará una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Paclitaxel Microsules

Su médico decidirá cuando interrumpir el tratamiento con paclitaxel.

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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

- enrojecimiento (rubefacción)
- reacciones en la piel
- picor (prurito)
- opresión en el pecho
- falta de aliento o dificultad para respirar
- inflamación

Todos ellos pueden ser signos de efectos adversos graves.

Informe a su médico inmediatamente:

- Si tiene fiebre, escalofríos intensos, dolor de garganta o úlceras bucales (signos de supresión de la médula ósea).
- Si experimenta entumecimiento o debilidad en brazos y piernas (síntomas de neuropatía periférica)
- Si desarrolla diarrea grave o persistente, con fiebre y dolor de estómago.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Reacciones alérgicas leves, como enrojecimiento (rubefacción), erupción (exantema), picor (prurito)
- Infecciones: principalmente infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones urinarias
- Falta de aliento
- Dolor de garganta o úlceras en la boca, llagas en la boca y enrojecimiento, diarrea, malestar (náuseas, vómitos)

- Caída del cabello (cuando ocurre, la pérdida de pelo es acusada (más del 50 %) en la mayoría de los pacientes)
- Dolor en los músculos, calambres, dolor en las articulaciones
- Fiebre, escalofríos intensos, cefalea, mareo, cansancio, palidez, sangrado, hematomas más frecuentes de lo normal
- Entumecimiento, hormigueo o debilidad en brazos y piernas (síntomas todos ellos de neuropatía periférica)*
- Las pruebas analíticas pueden mostrar: disminución de las plaquetas, los glóbulos blancos o los glóbulos rojos, presión arterial baja

*Puede persistir durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento con paclitaxel

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de cada 10 personas):

- Alteraciones leves y transitorias de las uñas y la piel, reacciones en el lugar de la inyección (inflamación localizada, dolor y enrojecimiento de la piel)
- Las pruebas analíticas pueden mostrar: ralentización de la frecuencia cardíaca, elevación grave de las enzimas hepáticas (fosfatasa alcalina y AST-SGOT)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas):

- *Shock* debido a infecciones (conocido como "choque septicémico")
- Palpitaciones, disfunción cardíaca (bloqueo AV), latidos rápidos, infarto, molestias respiratorias
- Cansancio, sudoración, síncope, reacciones alérgicas significativas, flebitis (inflamación de una vena), hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta
- Dolor de espalda, dolor en el pecho, dolor en manos y pies, escalofríos, dolor abdominal (de vientre)
- Las pruebas analíticas pueden mostrar: elevación considerable de la bilirrubina (ictericia), presión arterial elevada y coágulos

Efectos adversos raros (más de 1 de cada 10.000 pero menos de 1 de cada 1.000 personas):

- Disminución de los glóbulos blancos, con fiebre y aumento del riesgo de infección (neutropenia febril)
- Afectación de los nervios, con sensación de debilidad en los músculos de brazos y piernas (neuropatía motora)
- Falta de aliento, estrechamiento y bloqueo de los vasos sanguíneos en los pulmones que pueden causar falta de aliento (embolia pulmonar), reacción inflamatoria del tejido pulmonar con cambios y endurecimiento del tejido (fibrosis pulmonar), inflamación de los pulmones (neumonía intersticial), dificultad para respirar, lesiones pulmonares y líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- Obstrucción intestinal, perforación intestinal, inflamación del colon (colitis isquémica), inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Picor (prurito), erupciones (exantema), enrojecimiento de la piel (eritema)
- Infección de la sangre (septicemia), inflamación del peritoneo (peritonitis)
- Fiebre (pirexia), deshidratación, debilidad (astenia), acumulación de fluidos en los tejidos corporales (edema), malestar
- Reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales (reacciones anafilácticas)
- Las pruebas analíticas pueden mostrar: aumento de la creatinina en sangre, que indica disfunción renal
- Fallo cardíaco

Efectos adversos muy raros (pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas):

- Ritmo cardíaco rápido e irregular (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular)
- Trastorno súbito en las células hematopoyéticas (leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico)
- Alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotoma centelleante)
- Pérdida de audición (ototoxicidad), ruidos en los oídos (acúfenos), vértigo
- Tos

- Coágulo en un vaso sanguíneo del abdomen y el intestino (trombosis mesentérica), inflamación del colon, en ocasiones con diarrea grave persistente (colitis pseudomembranosa, colitis neutropénica), retención de líquido en el abdomen (ascitis), inflamación del esófago (esofagitis), estreñimiento
- Reacciones graves de hipersensibilidad, como fiebre, enrojecimiento de la piel, dolor en articulaciones y/o inflamación ocular (síndrome de Stevens-Johnson), exfoliación local de la piel (necrólisis epidérmica), enrojecimiento con manchas rojas (exudativas) irregulares (eritema multiforme), inflamación de la piel, con ampollas y descamación (dermatitis exfoliativa), urticaria, onicolisis (los pacientes en tratamiento deben llevar protección solar en manos y pies)
- Pérdida de apetito (anorexia)
- Reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales con *shock* (reacciones anafilácticas)
- Alteraciones de la función hepática (necrosis hepática, encefalopatía hepática [ambas con casos notificados de desenlace mortal])
- Estado de confusión

Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede calcularse):

- Endurecimiento/aumento del grosor de la piel (esclerodermia)
- Síndrome de lisis tumoral
- Edema macular, fotopsia, cuerpos flotantes en el vítreo
- Flebitis
- Lupus eritematoso sistémico
- Se ha notificado coagulación intravascular diseminada o "CID". Se trata de una afección grave que hace que las personas sangran muy fácilmente, llegar también coágulos de sangre, o ambos.
- enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos y las plantas de los pies que pueden provocar la descamación de la piel (síndrome de eritrodisestesia palmoplantar)

Comunicación de efectos adversos:

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Paclitaxel Microsules a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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 al 0800-333-1234.

5. Conservación de Paclitaxel Microsules

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C en su envase original.

La solución diluida para la perfusión es estable por 27 horas a temperatura ambiente (15-30) °C, protegida de la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición

PACLITAXEL MICROSULES 30 mg/5 ml

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 30 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado 2,635 g, Ácido cítrico anhidro 10 mg, Alcohol etílico absoluto c.s.p. 5 ml

PACLITAXEL MICROSULES 100 mg/17 ml

Paclitaxel 100 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado 8,959 g, Ácido cítrico anhidro 34 mg, Alcohol etílico absoluto c.s.p. 17 ml

PACLITAXEL MICROSULES 150 mg/25 ml

Paclitaxel 150 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado 13,175 g, Ácido cítrico anhidro 50 mg, Alcohol etílico absoluto c.s.p. 25 ml

Presentaciones

Envases con 1 frasco-ampolla de 30 mg/5 ml; 1 frasco-ampolla de 100 mg/17 ml; 1 frasco-ampolla de 150 mg/25 ml;

1 frasco-ampolla de 300 mg/50 ml y Set de infusión estéril con regulador de flujo y filtro

DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO:

100 frascos-ampolla de 30 mg/5 ml; 100 frascos-ampolla de 100 mg/17 ml; 100 frascos-ampolla de 150 mg/25 ml; 100 frascos-ampolla de 300 mg/50 ml.

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance los niños"

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.987

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629 – Int. 109

www.microsules.com

Fecha última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-42934146 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.28 10:20:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.28 10:20:50 -03:00