



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813."

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **17893**

BUENOS AIRES, **09 ABR 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022261-12-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CELGENE EUROPE LIMITED, representada por MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813."

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN N° 11893

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813."

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N°

1893

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ABRAXANE y nombre/s genérico/s PACLITAXEL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por MONTE VERDE S.A., representante de CELGENE EUROPE LIMITED, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813."

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 1.093

SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-022261-12-4

DISPOSICIÓN N°:

11893


DR CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813."

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL
inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

1893

Nombre comercial: ABRAXANE.

Nombre/s genérico/s: PACLITAXEL.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ABRAXIS
BIOSCIENCE LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 620 N. 51 st. Avenue, PHOENIX,
ARIZONA, E.E.U.U.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA NAC. Nº 40 KM
155, ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92: INGLATERRA

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ABRAXANE.

Clasificación ATC: L01CD01.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE MAMA METASTASICO: ESTA INDICADO



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813."

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

1893

PARA TRATAR EL CANCER DE MAMA EN CASO DE FRACASAR LA QUIMIOTERAPIA COMBINADA PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O LA RECIDIVA DENTRO DE LOS 6 MESES DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE. EL TRATAMIENTO PREVIO DEBE HABER INCLUIDO UNA ANTRACICLINA A MENOS QUE ESTA ESTE CLINICAMENTE CONTRAINDICADA. CANCER DE PULMON NO MICROCITICO: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EN COMBINACION CON CARBOPLATINO EN PACIENTES QUE NO SON CANDIDATOS PARA CIRUGIA CURATIVA O TERAPIA DE RADIACION.

Concentración/es: 100 mg de PACLITAXEL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PACLITAXEL 100 mg.

Excipientes: ALBUMINA HUMANA (conteniendo Sodio, Sodio caprilato y N-acetil DL Triptofano) 800 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE 50 ML DE VIDRIO TIPO I CON UN TAPON DE GOMA BUTILO.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1 VIAL.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 1 VIAL.

Período de vida Útil: 36 meses



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813."

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Forma de conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ INTENSA. TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 620 N. 51 st. Avenue, PHOENIX, ARIZONA, E.E.U.U.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA NAC. N° 40 KM 155, ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92: INGLATERRA

DISPOSICIÓN N°: **1893**

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813."

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 1893

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE ROTULO

**ABRAXANE®
PACLITAXEL 100 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE**



INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido: 1 vial

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial contiene:

Paclitaxel (como paclitaxel albúmina) 100 mg.
Luego de la reconstitución, cada ml de la suspensión contiene 5 mg de paclitaxel (como paclitaxel albúmina)

Excipientes:

Solución de albúmina humana 800 mg.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 25°C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz intensa.

LOTE:

VENCE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en: Abraxis BioScience, LLC. 620 N. 51st Avenue, Phoenix, Arizona, 85043, Estados Unidos de América.

Acondicionamiento: MONTE VERDE S.A.; Ruta Nacional N° 40 entre calles 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Pcia. de San Juan.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

MONTE VERDE S.A. Ruta Nacional N° 40 entre calles 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Pcia. de San Juan.

MONTE VERDE S.A.
Vta. del Carme Mastandrea
MONDRAIDA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



1893

**ABRAXANE®
PACLITAXEL 100 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE**

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

ADVERTENCIA: NEUTROPENIA

- No administrar ABRAXANE a pacientes que tienen un recuento de neutrófilos basal inferior a 1.500 células/mm³. Para monitorear la supresión de médula ósea, neutropenia principalmente, que puede ser severa y producir infección, se recomienda controlar con frecuencia el recuento de células sanguíneas periféricas en todos los pacientes que reciben ABRAXANE (ver *Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1, 6.2)*).
- Nota: Una forma de albúmina de paclitaxel puede afectar en forma sustancial las propiedades funcionales de una droga con relación a las de la droga en solución. NO SUSTITUIR POR OTRAS FORMULACIONES DE PACLITAXEL NI ADMINISTRAR EN COMBINACIÓN CON ÉSTAS.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial contiene:

Paclitaxel (como paclitaxel albúmina) 100 mg.
Luego de la reconstitución, cada ml de la suspensión contiene 5 mg de paclitaxel (como paclitaxel albúmina)

Excipientes:

Solución de albúmina humana 800 mg.

Código ATC: L01CD01

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Cáncer de mama metastásico

ABRAXANE está indicado para tratar el cáncer de mama en caso de fracasar la quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica o la recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina, a menos que ésta esté clínicamente contraindicada.

1.2 Cáncer de pulmón no microcítico

ABRAXANE está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en combinación con carboplatino en pacientes que no son candidatos para cirugía curativa o terapia de radiación.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Cáncer de mama metastásico

Tras fracasar la quimioterapia combinada para el cáncer de mama metastásico o la recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante, la dosis recomendada de ABRAXANE es 260 mg/m² administrados en forma intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

2.2 Cáncer de pulmón no microcítico

La dosis recomendada de ABRAXANE es 100 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de carboplatino es AUC (área debajo de la curva) = 6 mg·min/mL en el día 1 de cada ciclo de 21 días inmediatamente después de completar la administración de ABRAXANE.

2.3 Dosificación en pacientes con trastorno hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa tratados con ABRAXANE pueden tener un riesgo mayor de toxicidades conocidas al paclitaxel. Suspender ABRAXANE si la AST > 10 x ULN o la bilirrubina > 5,0 x ULN. La Tabla 1 muestra las recomendaciones de ajuste de la dosis para el primer curso de terapia.

Versión: ABRP Pl.004 10/12
MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Restandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac 14143
DNI 22.539.728



En cáncer de mama metastásico, la dosis de ABRAXANE puede aumentarse de 130 mg/m² hasta 200 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática severa en los ciclos posteriores, según la tolerancia individual.

En cáncer de pulmón no microcítico, reducir la dosis de ABRAXANE a 50 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática severa. En ciclos posteriores, la dosis de ABRAXANE podría incrementarse a 75 mg/m², según se tolere.

Los pacientes deben tener un control estricto [ver Farmacología clínica (12.3), Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)].

Tabla 1: Recomendaciones de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática

	Niveles de SGOT (AST)		Niveles de bilirrubina	DOSIS DE ABRAXANE ^a	
				MBC	NSCLC
Leve	< 10 x ULN	Y	> ULN a ≤ 1,25 x ULN	260 mg/m ²	100 mg/m ²
Moderada	< 10 x ULN		1,26 a 2 x ULN	200 mg/m ²	75 mg/m ²
Severa	< 10 x ULN		2,01 a 5 x ULN	130 mg/m ^{2b}	50 mg/m ^{2c}
	> 10 x ULN	0	> 5 x ULN	no corresponde	no corresponde

MBC = Cáncer de mama metastásico; NSCLC = Cáncer de pulmón no microcítico

^a Las recomendaciones de dosificación son para el primer curso de terapia. La necesidad de un ajuste adicional de la dosis en los ciclos posteriores debe basarse en la tolerancia individual.

^b El aumento de la dosis a 200 mg/m² en los ciclos posteriores debe considerarse sobre la base de la tolerancia individual.

^c Aumentar la dosis a 75 mg/m² en ciclos posteriores, según se tolere.

2.4 Recomendaciones de reducción de la dosis/Discontinuación

Cáncer de mama metastásico

En los pacientes que presenten neutropenia severa (neutrófilos <500 células/mm³ durante una semana o más) o neuropatía sensitiva severa durante el tratamiento con ABRAXANE, debe reducirse la dosis a 220 mg/m² en los ciclos posteriores de ABRAXANE. En caso de recurrencia de neutropenia severa o de neuropatía sensitiva severa, efectuar una nueva reducción de la dosis a 180 mg/m². En caso de neuropatía sensitiva de Grado 3, interrumpir el tratamiento hasta la resolución a Grado 1 ó 2 y a continuación reducir la dosis para todos los ciclos posteriores de ABRAXANE [ver Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1 y 5.2) y Reacciones adversas (6.1)].

Cáncer de pulmón no microcítico

- No administrar ABRAXANE en el día 1 del ciclo hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea al menos de 1.500 células/mm³ y el recuento plaquetario sea al menos de 100.000 células/mm³ [ver Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.2)].
- En pacientes que desarrollen trombocitopenia o neutropenia severa suspender el tratamiento hasta que los recuentos se recuperen a un recuento absoluto de neutrófilos de al menos 1.500 células/mm³ y un recuento de plaquetas de al menos 100.000 células/mm³, en el día 1 o un recuento absoluto de neutrófilos de al menos 500 células/mm³ y un recuento de plaquetas de al menos 50.000 células/mm³ en los días 8 o 15 del ciclo. Al reiniciar la dosis, reducir permanentemente las dosis de ABRAXANE y carboplatino, tal como figura en la Tabla 2.
- Suspender ABRAXANE en caso de neuropatía periférica de Grado 3-4. Retomar ABRAXANE y carboplatino en dosis reducidas (ver Tabla 2) cuando la neuropatía periférica mejore a Grado 1 o se haya resuelto por completo [ver Advertencias y Precauciones (5.2) y Reacciones adversas (6.2)].

Tabla 2. Reducciones de dosis permanentes en caso de reacciones adversas hematológicas y neurológicas en NSCLC

Reacción adversa	Frecuencia	Dosis de ABRAXANE semanal (mg/m ²)	Dosis de Carboplatino cada 3 semanas (AUC mg·min/mL)
Fiebre neutropénica (ANC menor a 500/mm ³ con fiebre >38°C)	Primera	75	4,5
○ Retraso del próximo ciclo de más de 7 días en caso de	Segunda	50	3

118913

ANC menor a 1500/mm ³ O ANC menor a 500/mm ³ durante más de 7 días	Tercera	Discontinuar tratamiento	
Recuento plaquetario menor a 50.000/mm ³	Primera	75	4,5
	Segunda	Discontinuar tratamiento	
Neuropatía sensorial severa – Grado 3 o 4	Primera	75	4,5
	Segunda	50	3
	Tercera	Discontinuar tratamiento	

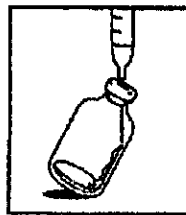
2.5 Precauciones de preparación y administración

ABRAXANE es un fármaco citotóxico y por lo tanto debe manipularse con precaución, al igual que ocurre con otros compuestos de paclitaxel potencialmente tóxicos. Se recomienda usar guantes. Si ABRAXANE (polvo liofilizado o suspensión reconstituida) entra en contacto con la piel, ésta debe lavarse inmediatamente y a fondo con jabón y agua. Tras la exposición tópica a paclitaxel, las reacciones pueden incluir picazón, ardor y rojez. Si ABRAXANE entra en contacto con las membranas mucosas, éstas deben lavarse a fondo con agua abundante. Debido a la posibilidad de extravasación, es aconsejable monitorear de cerca el lugar de infusión por si ésta se produce durante la administración del medicamento. Limitando el tiempo de infusión de ABRAXANE a 30 minutos, de acuerdo a las instrucciones, se reduce la probabilidad de reacciones asociadas a la infusión [ver Reacciones adversas (6.3)]. No es necesaria una medicación previa para evitar las reacciones de hipersensibilidad antes de la administración de ABRAXANE. Puede requerirse medicación previa en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al ABRAXANE. En los pacientes que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad severa al ABRAXANE no debería reiniciarse la terapia con esta droga [ver Advertencias y Precauciones (5.3)].

2.6 Preparación para administración intravenosa

ABRAXANE se presenta como polvo liofilizado estéril para su reconstitución antes de su uso. **PARA EVITAR ERRORES, LEER TODAS LAS INSTRUCCIONES DE PREPARACIÓN ANTES DE LA RECONSTITUCIÓN.**

1. En forma aséptica, reconstituir cada vial inyectando 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%, USP.
2. Inyectar lentamente los 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%, USP, durante por lo menos 1 minuto, usando una jeringa estéril para dirigir el flujo de la solución hacia el INTERIOR DE LA PARED DEL VIAL.



3. NO INYECTAR la solución de cloruro de sodio al 0,9%, USP, directamente sobre el polvo liofilizado ya que se producirá espuma.
4. Una vez que se haya completado la inyección, dejar reposar el vial durante por lo menos 5 minutos para asegurar la humectación adecuada del polvo liofilizado.
5. Agitar suavemente y/o invertir el vial lentamente durante por lo menos 2 minutos hasta completar la disolución del polvo. Evitar la formación de espuma.
6. Si se forma espuma o grumos, se debe dejar reposar la solución durante por lo menos 15 minutos hasta que desaparezca la espuma.

Cada ml de fórmula reconstituida contiene 5 mg/ml de paclitaxel.

Calcular el volumen de dosis total exacta de suspensión de 5 mg/ml necesaria para el paciente: $\text{Volumen de dosis (ml)} = \text{Dosis total (mg)} / 5 \text{ (mg/ml)}$

La suspensión reconstituida debe tener un aspecto lechoso y homogéneo sin precipitados visibles. Si se observa precipitación o sedimentación, se debe invertir de nuevo el vial suavemente para asegurar la resuspensión completa antes de su uso. Descartar la suspensión reconstituida si se observan precipitados. Descartar cualquier parte no usada.



1893

inyectar la cantidad apropiada de ABRAXANE reconstituido en una bolsa de infusión IV vacía, estéril [recipientes de cloruro de polivinilo (PVC) con plasticidad, bolsa IV de tipo PVC o no PVC]. No es necesario el uso de envases de solución especiales sin DEHP o de sets de administración para preparar o administrar perfusiones de ABRAXANE. No se recomienda el uso de filtros en línea.

Los medicamentos administrados por vía parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar la presencia de partículas o cambios de coloración antes de su administración, si la suspensión y el envase así lo permiten.

2.7 Estabilidad

Los viales sin abrir de Abraxane permanecen estables hasta la fecha indicada en el envase mientras se conserven a temperatura no mayor a 25°C en el envase original. El congelamiento o refrigeración no afectan negativamente la estabilidad del producto.

Estabilidad de la suspensión reconstituida en el vial

ABRAXANE reconstituido en el vial debe usarse inmediatamente, pero puede mantenerse de 2°C a 8°C (36°F a 46°F) por un máximo de 8 horas, en caso de ser necesario. Si no se usa inmediatamente, cada vial de suspensión reconstituida debe colocarse nuevamente en el estuche original para protegerlo de la luz intensa. Descartar cualquier parte no usada.

Estabilidad de la suspensión reconstituida en la bolsa de infusión

La suspensión para infusión, cuando se prepara según las recomendaciones de la bolsa de infusión, debe usarse en forma inmediata, pero puede almacenarse a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y a la luz por hasta 4 horas. Descartar cualquier parte no usada.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Viales descartables con 100 mg de paclitaxel.

4 CONTRAINDICACIONES

ABRAXANE no debería administrarse a pacientes con un recuento de neutrófilos inicial inferior a 1.500 células/mm³. La droga no debería administrarse nuevamente a pacientes que tuvieron una reacción de hipersensibilidad severa a ABRAXANE.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Efectos hematológicos

La supresión de la médula ósea (principalmente neutropenia) depende de la dosis y es una toxicidad limitante de dosis de ABRAXANE. En estudios clínicos, la neutropenia Grado 3-4 ocurrió en el 34% de pacientes con cáncer de mama metastásico y en el 47% de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Se debe realizar un monitoreo en busca de mielotoxicidad por medio de hemogramas completos de forma frecuente, incluido uno previo a la dosis en el día 1 (en caso de MBC) y en los días 1, 8 y 15 (en caso de NSCLC). No administrar ABRAXANE a pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) basal inferior a 1.500 células/mm³. En caso de presentarse neutropenia severa (<500 células/mm³ durante siete días o más) en el transcurso del tratamiento con ABRAXANE, reducir la dosis de ABRAXANE en los ciclos posteriores en pacientes con MBC o NSCLC.

En pacientes con MBC, reiniciar el tratamiento con ciclos cada 3 semanas de ABRAXANE luego de recuperar el ANC a un nivel >1.500 células/mm³ y las plaquetas a un nivel >100.000 células/mm³.

En pacientes con NSCLC, reiniciar el tratamiento si se lo recomienda (ver Dosificación y Administración, Tabla 2) con dosis reducidas permanentemente tanto para ABRAXANE semanal como para carboplatino luego de recuperar el ANC a al menos 1600 células/mm³ y el recuento plaquetario a al menos 100.000 células/mm³ en el día 1 o el ANC a al menos 500 células/mm³ y el recuento plaquetario a al menos 50.000 células/mm³ en los días 8 o 15 del ciclo [ver Dosificación y administración (2.4)].

5.2 Sistema nervioso

La neuropatía sensitiva es dependiente de la dosis y del esquema de dosis [ver Reacciones Adversas (6.1, 6.2)]. En general, ante la aparición de neuropatía sensitiva de Grado 1 ó 2 no es necesario modificar la dosis. En caso de presentarse neuropatía sensitiva ≥ de Grado 3, se recomienda interrumpir el tratamiento hasta la resolución a Grado 1 ó 2 de cáncer de mama metastásico o hasta la resolución a ≤ Grado 1 de NSCLC, seguido de una reducción de la dosis para todos los ciclos posteriores de ABRAXANE [ver Dosificación y administración (2.4)].



1893

5.3 Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad severas y en ocasiones fatales, incluyendo reacciones anafilácticas. En los pacientes que hayan experimentado reacciones severas de hipersensibilidad a ABRAXANE no debe reiniciarse el tratamiento con esta droga.

5.4 Insuficiencia hepática

Dado que la exposición y la toxicidad de paclitaxel pueden aumentar con la insuficiencia hepática, la administración de ABRAXANE en pacientes con esta insuficiencia debe realizarse con precaución. La dosis inicial debe reducirse en pacientes que padezcan insuficiencia hepática moderada y severa [ver *Dosificación y administración* (2.3), *Uso en poblaciones específicas* (8.6) y *Farmacología clínica* (12.3)].

5.5 Albúmina (Humana)

ABRAXANE contiene albúmina (humana), un derivado de la sangre humana. Sobre la base de una selección eficiente de donantes y de procesos de elaboración del producto, existe un riesgo remoto de transmisión de enfermedades virales. También se considera extremadamente remoto un riesgo técnico de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD para la albúmina.

5.6 Uso en el embarazo

ABRAXANE puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de partículas de paclitaxel unidas a proteínas a ratas durante la preñez en dosis inferiores a la dosis máxima recomendada en humanos, sobre la base de la superficie corporal, provocó toxicidad fetal, incluso mortalidad intrauterina, aumento de reabsorciones, reducción del número de fetos vivos y malformaciones.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que reciben ABRAXANE. Si este fármaco se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras lo recibe, debe informarse a la paciente sobre el posible peligro para el feto. Debe advertirse a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben ABRAXANE [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

5.7 Uso en hombres

Debe advertirse a los hombres que eviten engendrar un hijo mientras reciben ABRAXANE. [ver *Toxicología no clínica* (13.1)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) con el uso único de ABRAXANE en cáncer de mama metastásico son alopecia, neutropenia, neuropatía sensitiva, ECG anormal, fatiga/estenia, mialgia/artroalgia, aumento de AST, aumento de la fosfatasa alcalina, anemia, náusea, infecciones y diarrea [ver *Reacciones Adversas* (6.1)].

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) de ABRAXANE en combinación con carboplatino para cáncer de pulmón no microcítico son anemia, neutropenia, trombocitopenia, alopecia, neuropatía periférica, náuseas y fatiga [ver *Reacciones adversas* (6.2)]. Las reacciones adversas severas más comunes de ABRAXANE en combinación con carboplatino para cáncer de pulmón no microcítico son anemia (4%) y neumonía (3%). Las reacciones adversas más comunes que conllevaron a la discontinuación permanente de ABRAXANE fueron neutropenia (3%), trombocitopenia (3%) y neuropatía periférica (1%). Las reacciones adversas más comunes que conllevaron a la reducción de dosis de ABRAXANE fueron neutropenia (24%), trombocitopenia (13%) y anemia (6%). Las reacciones adversas que conllevaron a la suspensión o retraso de las dosis de ABRAXANE fueron neutropenia (41%), trombocitopenia (30%) y anemia (16%).

6.1 Experiencia en ensayos clínicos en cáncer de mama metastásico

La tabla 3 muestra la frecuencia de las reacciones adversas importantes en un ensayo comparativo al azar para los pacientes que recibieron ABRAXANE como único agente o una inyección de paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas importantes que surgen del tratamiento en un estudio al azar con un cronograma cada 3 semanas



1893

	Porcentaje de pacientes	
	ABRAXANE 260 mg/m ² durante 30 min (n=229)	Inyección de paclitaxel 175 mg/m ² durante 3 h ^b (n=226)
Médula ósea		
Neutropenia < 2,0 x 10 ⁹ /l < 0,5 x 10 ⁹ /l	80 9	82 22
Trombocitopenia < 100 x 10 ⁹ /l < 50 x 10 ⁹ /l	2 <1	3 <1
Anemia < 11 g/dl < 8 g/dl	33 1	25 <1
Infecciones	24	20
Neutropenia febril	2	1
SanGrado	22	2
Reacción de hipersensibilidad^c		
Todos	4	12
Severa ^d	0	2



1893

	Porcentaje de pacientes	
	ABRAXANE® 260 mg/m ² durante 30 min (n=229)	Inyección de paclitaxel 175 mg/m ² durante 3 h ^b (n=225)
Cardiovascular		
Alteración de los signos vitales durante la administración		
Bradicardia	<1	<1
Hipotensión	5	5
Eventos cardiovasculares severos ^d	3	4
ECG anormal		
Todos los pacientes	60	52
Pacientes con inicio anormal	35	30
Respiratorios		
Tos	7	6
Disnea	12	9
Neuropatía sensitiva		
Cualquier síntoma	71	56
Síntomas severos ^d	10	2
Mialgia/Artralgia		
Cualquier síntoma	44	49
Síntomas severos ^d	8	4
Astenia		
Cualquier síntoma	47	39
Síntomas severos ^d	8	3
Retención de líquidos / Edema		
Cualquier síntoma	10	8
Síntomas severos ^d	0	<1
Gastrointestinales		
Náuseas		
Cualquier síntoma	30	22
Síntomas severos ^d	3	<1
Vómitos		
Cualquier síntoma	18	10
Síntomas severos ^d	4	1
Diarrea		
Cualquier síntoma	27	15
Síntomas severos ^d	<1	1
Mucositis		
Cualquier síntoma	7	6
Síntomas severos ^d	<1	0
Alopecia	90	94
Hepáticos (Pacientes con inicio normal)		
Aumento de la bilirrubina	7	7
Aumento de la fosfatasa alcalina	36	31
Aumento de ASG (SGOT)	39	32
Reacción en el sitio de la inyección	<1	1

^a Sobre la base del peor Grado de los Criterios de Terminología Común para las Reacciones Adversas (CTCAE), versión 2, del Instituto Nacional del Cáncer.

^b Los pacientes a los que se aplicaron inyecciones de paclitaxel recibieron medicación previa.

^c Incluye reacciones relacionadas con el tratamiento referidas a la hipersensibilidad (por ej.: rubor, disnea, dolor en el pecho, hipotensión) que comenzaron el día de la administración de la dosis.

^d Las reacciones severas se definen como por lo menos una toxicidad de Grado 3.

Experiencias de reacciones adversas por sistema corporal

Desórdenes hematológicos

La neutropenia dependió de la dosis y fue reversible. Entre los pacientes con cáncer de mama metastásico de un ensayo el azar, el recuento de neutrófilos disminuyó a menos de 500 células/mm³ (Grado 4) en el 9% de los pacientes tratados con una dosis de 260 mg/m², comparado con el 22% de los pacientes que recibieron una inyección de paclitaxel con una dosis de 175 mg/m². Se ha observado pancitopenia en los ensayos clínicos.

Infecciones

Se informaron episodios infecciosos en el 24% de los pacientes tratados con ABRAXANE. Las complicaciones infecciosas informadas con más frecuencia fueron candidiasis oral, infecciones de las vías respiratorias y neumonía.



1893

Reacciones de hipersensibilidad (HSRs)

Se produjeron reacciones de hipersensibilidad de Grado 1 ó 2 el día de la administración de ABRAXANE, que consistieron en disnea (1%) y rubor, hipotensión, dolor en el pecho y arritmia (todos <1%). No se estudió el uso de ABRAXANE en pacientes que mostraron hipersensibilidad previa a la inyección de paclitaxel o a la albúmina humana.

Cardiovasculares

Se produjo hipotensión, durante la infusión de 30 minutos, en el 5% de los pacientes. La bradicardia, durante la infusión de 30 minutos, se produjo en <1% de los pacientes. Estos cambios de los signos vitales la mayoría de las veces no tuvieron síntomas ni precisaron una terapia específica o la interrupción del tratamiento.

Se produjeron reacciones cardiovasculares severas posiblemente relacionadas con el agente único ABRAXANE en aproximadamente el 3% de los pacientes. Estas reacciones incluyeron isquemia/infarto cardiaco, dolor de pecho, paro cardiaco, taquicardia supraventricular, edema, trombosis, tromboembolia pulmonar, embolia pulmonar e hipertensión. Se informaron casos de accidentes cerebrovasculares (apoplejías) y ataques isquémicos transitorios.

Las anomalías de los electrocardiogramas (ECG) fueron comunes entre los pacientes al inicio. Las anomalías de los ECG en estudio generalmente no produjeron síntomas, no fueron limitantes de la dosis y no precisaron intervenciones. Se observaron anomalías de ECG en el 60% de los pacientes. Entre los pacientes con ECG normal antes de ingresar al estudio, el 35% desarrolló una característica anormal mientras estuvo en el estudio. Las modificaciones de ECG informadas con más frecuencia fueron anomalías de repolarización no específicas, bradicardia sinusal y taquicardia sinusal.

Respiratorios

Se informaron disnea (12%), tos (7%) y neumotórax (<1%) tras el tratamiento con ABRAXANE.

Neurológicos

La frecuencia y gravedad de la neuropatía sensitiva aumentaron con la acumulación de la dosis. La neuropatía sensitiva fue la causa de la interrupción de ABRAXANE en 7/229 (3%) pacientes. Veinticuatro pacientes (10%) tratados con ABRAXANE desarrollaron neuropatía periférica de Grado 3; de estos pacientes, 14 tuvieron una mejora documentada tras un promedio de 22 días; 10 pacientes reanudaron el tratamiento con una dosis reducida de ABRAXANE y 2 lo interrumpieron debido a una neuropatía periférica. De los 10 pacientes sin mejoría documentada, 4 interrumpieron el estudio debido a una neuropatía periférica.

No se observaron neuropatías sensitivas de Grado 4. Sólo se observó un incidente de neuropatía motora (Grado 2) en uno de los brazos del ensayo controlado.

Trastornos de la visión

Se produjeron disturbios oculares/visuales en el 13% de todos los pacientes (n=388) tratados con ABRAXANE y el 1% fue severo. Se informaron casos severos (queratitis y visión borrosa) en pacientes que recibieron dosis mayores a las recomendadas (300 ó 375 mg/m²). Estos efectos generalmente fueron reversibles.

Artralgia/Mialgia

Los síntomas generalmente fueron transitorios, se produjeron dos o tres días después de la administración de ABRAXANE y desaparecieron a los pocos días.

Hepáticos

Se informaron aumentos de la GGT de Grado 3 ó 4 en el 14% de los pacientes tratados con ABRAXANE y en el 10% de los pacientes tratados con una inyección de paclitaxel en un ensayo al azar.

Renales

En total, el 11% de los pacientes tuvo un aumento de la creatinina; el 1% fue severo. Las toxicidades renales no produjeron interrupciones, reducciones o demoras de la dosis.

Otras reacciones clínicas

Se informaron cambios en las uñas (cambios en la pigmentación o decoloración de la base de las uñas). Se produjo edema en el 10% de los pacientes; ningún paciente tuvo edema severo. También se informaron deshidratación y pirexia.

6.2 Experiencia de ensayos clínicos en cáncer de pulmón no microcítico

Las reacciones adversas fueron evaluadas en 514 pacientes tratados con ABRAXANE/carboplatino y en 524 pacientes tratados con inyección de paclitaxel/carboplatino que recibieron tratamiento sistémico de primera línea para cáncer de



pulmón no microcítico (NSCLC) localmente avanzado (etapa IIIB) o metastásico (IV) en un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado. ABRAXANE fue administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos con una dosis de 100 mg/m² en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La inyección de paclitaxel fue administrada como infusión intravenosa durante 3 horas con una dosis de 200 mg/m² luego de la premedicación. En ambos grupos de tratamiento, se administró carboplatino de forma intravenosa a una dosis de AUC = 6 mg·min/mL en el día 1 de cada ciclo de 21 días luego de finalizar la infusión de ABRAXANE/paclitaxel.

Las diferencias en la dosis y esquema de paclitaxel entre los dos grupos limitan la comparación directa de reacciones adversas dependientes de la dosis y el esquema. Entre los pacientes evaluables con respecto a las reacciones adversas, la mediana de edad era de 60 años, el 75% eran hombres y el 81% eran de raza blanca, el 49% tenía adenocarcinoma, el 43% tenía cáncer de pulmón de células escamosas, el 76% tenía la escala ECOG PS 1. Los pacientes en ambos grupos de tratamiento recibieron una mediana de 6 ciclos de tratamiento. Los pacientes en ambos grupos de tratamiento recibieron una mediana de 8 ciclos de tratamiento.

Las siguientes reacciones adversas comunes (incidencia ≥ 10) fueron observadas a una incidencia similar en pacientes tratados con ABRAXANE más carboplatino y tratados con inyección de paclitaxel más carboplatino: alopecia 56%, náuseas 27%, fatiga 25%, apetito disminuido 17%, astenia 16%, constipación 16%, diarrea 15%, vómitos 12%, disnea 12% y rash 10% (las tasas de incidencia son para el grupo de tratamiento de ABRAXANE más carboplatino).

La Tabla 4 muestra las anomalías de frecuencia y severidad detectadas en laboratorio, que ocurrieron con una diferencia de $\geq 5\%$ para todos los grados (1-4) o $\geq 2\%$ para toxicidad Grado 3-4 entre pacientes tratados con ABRAXANE más carboplatino o inyección de paclitaxel más carboplatino.

Tabla 4: Anomalías hematológicas seleccionadas y detectadas en laboratorio con una diferencia de $\geq 5\%$ para los grados (1-4) o $\geq 2\%$ para la toxicidad Grado 3-4 entre grupos de tratamiento

	ABRAXANE (100 mg/m ² semanales) más carboplatino		Inyección de Paclitaxel (200 mg/m ² cada 3 semanas) más carboplatino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Anemia ^{1,2}	98	28	91	7
Neutropenia ^{1,3}	85	47	83	58
Trombocitopenia ^{1,3}	68	18	55	9

¹ 508 pacientes evaluados en el grupo tratado con ABRAXANE/carboplatino

² 514 pacientes evaluados en el grupo tratado con inyección de paclitaxel/carboplatino

³ 513 pacientes evaluados en el grupo tratado con inyección de paclitaxel/carboplatino

La Tabla 5 muestra la frecuencia y severidad de las reacciones adversas que ocurrieron con una diferencia de $\geq 5\%$ para todos los grados (1-4) o $\geq 2\%$ para el Grado 3-4 entre el grupo de 514 pacientes tratados con ABRAXANE más carboplatino en comparación con los 524 pacientes que recibieron inyección de paclitaxel más carboplatino.

Tabla 5: Reacciones adversas seleccionadas con una diferencia de $\geq 5\%$ para todos los grados de toxicidad o $\geq 2\%$ para la toxicidad Grado 3-4 entre los grupos de tratamiento

Grupo de órganos y sistema	MedDRA v 12.1 Término preferido	ABRAXANE (100 mg/m ² semanales) + carboplatino (N=514)		Inyección de paclitaxel (200 mg/m ² cada 3 semanas) + carboplatino (N=524)	
		Toxicidad Grado 1-4 (%)	Toxicidad Grado 3-4 (%)	Toxicidad Grados 1-4 (%)	Grado 3-4 Toxicidad (%)
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ^a	48	3	64	12
Trastornos generales y afecciones en la zona de administración	Edema periférico	10	0	4	<1
Trastornos torácico respiratorios y	Epistaxis	7	0	2	0



mediastínicos					
Trastornos músculo-esqueléticos y Del tejido conectivo	Artralgia	13	<1	25	2
	Mialgia	10	<1	19	2

* La neuropatía periférica es definida por MedDRA Versión 14.0 SMQ neuropatía (amplio alcance).

En el grupo tratado con ABRAXANE más carboplatino, 17/514 (3%) pacientes desarrollaron neuropatía periférica Grado 3 y ningún paciente desarrolló neuropatía periférica Grado 4. La neuropatía Grado 3 mejoró a Grado 1 o se resolvió en 10/17 pacientes (59%) luego de la interrupción o discontinuación de ABRAXANE.

6.3 Experiencia tras la comercialización con ABRAXANE y otras fórmulas de paclitaxel
A menos que se indique lo contrario, las referencias a continuación indican las reacciones adversas identificadas durante el uso tras la aprobación de ABRAXANE. Dado que estas reacciones se informaron en forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular en forma confiable la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga. En algunos casos, puede esperarse que con ABRAXANE se produzcan reacciones severas observadas con la inyección de paclitaxel.

Reacciones de hipersensibilidad

Se informaron reacciones de hipersensibilidad severas y algunas veces fatales con ABRAXANE. No se ha estudiado el uso de ABRAXANE en pacientes que previamente mostraron hipersensibilidad a la inyección de paclitaxel o a la albúmina humana.

Cardiovasculares

Hubo informes de insuficiencia cardíaca congestiva y disfunción ventricular izquierda con ABRAXANE. La mayoría de las personas había recibido tratamiento previo con fármacos cardioprotectores, como por ejemplo antraciclinas, o padecía una enfermedad cardíaca subyacente.

Respiratorias

Hubo informes de neumonitis, neumonía intersticial y embolia pulmonar en pacientes que recibieron ABRAXANE e informes de neumonitis por radiación en pacientes que recibieron radioterapia concurrente. Se recibieron informes de fibrosis pulmonar como parte de la supervisión continua de la seguridad de la inyección de paclitaxel y ésta también puede observarse con ABRAXANE.

Neurológicas

Se informaron parálisis nerviosa craneana y paresia de las cuerdas vocales, así como la neuropatía autonómica produjo íleo paralítico.

Trastornos de la visión

Los informes en la literatura de potenciales evocados visuales anormales en pacientes tratados con inyección de paclitaxel sugieren un daño persistente del nervio óptico. Esto también puede observarse con ABRAXANE.

Ha sido reportada la reducción de la agudeza visual debido a edema macular cistoide (CME) durante el tratamiento con ABRAXANE así como con otros taxanes. El CME mejora y la agudeza visual puede restituirse a su estado original luego de la suspensión del tratamiento.

Hepáticas

Se recibieron informes de necrosis hepática y encefalopatía hepática que produjeron la muerte como parte de la supervisión continua de la seguridad de la inyección de paclitaxel y esto puede ocurrir tras el tratamiento con ABRAXANE.

Gastrointestinales (GI)

Hubo informes de obstrucción gastrointestinal, perforación intestinal, pancreatitis y colitis isquémica tras el tratamiento con ABRAXANE. Hubo informes de enterocolitis neutropénica (tiflitis), a pesar de la administración concomitante de G-CSF, en los pacientes tratados sólo con inyección de paclitaxel y en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Reacción en el sitio de inyección

Hubo informes de extravasación de ABRAXANE. Debido a la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorear de cerca el lugar de infusión de ABRAXANE por si ésta se produce durante la administración del medicamento.



1 0 9 3

Se informaron reacciones severas tales como flebitis, celulitis, endurecimiento, necrosis y fibrosis como parte de la supervisión continua de la seguridad de la inyección de paclitaxel. En algunos casos, el inicio de la reacción en el lugar de la inyección de paclitaxel en los pacientes inyectados se produjo durante una infusión prolongada o demoró de una semana a diez días. Se informó recurrencia de reacciones cutáneas en el lugar de una extravasación previa tras la administración de la inyección de paclitaxel en un lugar diferente, es decir, "recuerdo".

Otras reacciones clínicas

Se observaron reacciones cutáneas, incluso erupción generalizada o maculopapular, eritema y prurito con ABRAXANE. Hubo informes de casos de reacciones de fotosensibilidad, fenómeno de recuerdo de radiación y en algunos pacientes previamente expuestos a la capecitabina, se han notificado casos de eritodisestesia palmar-plantar. Se informaron síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Hubo informes de conjuntivitis, celulitis y aumento del lagrimeo con la inyección de paclitaxel.

6.4 Exposición accidental

No se recibieron informes de exposición accidental a ABRAXANE. Sin embargo, con la inhalación de paclitaxel se informaron disnea, dolor de pecho, ardor ocular, dolor de garganta y náusea. Tras la exposición tópica, las reacciones incluyeron picazón, ardor y enrojecimiento.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El metabolismo de paclitaxel es catalizado por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4. En ausencia de estudios clínicos formales de interacciones medicamentosas, debe tenerse cuidado al administrar ABRAXANE conjuntamente con medicamentos inhibidores (por ejemplo: ketoconazol y otros antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir) o inductores (por ejemplo: rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina) conocidos de CYP2C8 o de CYP3A4.

No hay interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente importantes entre carboplatino y ABRAXANE [ver *Farmacología Clínica* (12.3)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo Categoría D [ver *Advertencias y precauciones* (5.6)].

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usan ABRAXANE. Sobre la base de su mecanismo de acción y los descubrimientos en animales, ABRAXANE puede causar daño fetal al administrarse a una mujer embarazada. Si este medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras recibe esta droga, debe advertírsele sobre el posible peligro para el feto. Debe advertirse a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben ABRAXANE.

La administración a ratas de partículas de paclitaxel unidas a proteínas durante la preñez, en los días de gestación 7 a 17 con dosis de 6 mg/m^2 (aproximadamente el 2% de la dosis diaria máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m^2) provocaron toxicidad fetal, según indica la mortalidad intrauterina, aumento de las reabsorciones (hasta 5 veces), reducción del número de fetos vivos y malformaciones, reducción del peso corporal fetal y aumento de las malformaciones fetales. Las anomalías fetales incluyeron malformaciones de los tejidos blandos y esquelético, tales como ojo abultado, retina doblada, microftalmia y dilatación de los ventrículos cerebrales. También se produjo una incidencia menor de malformaciones de los tejidos blandos y esqueléticos con 3 mg/m^2 (aproximadamente el 1% de la dosis diaria máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m^2).

8.3 Lactancia

Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche materna. Paclitaxel y/o sus metabolitos se excretaron en la leche de ratas lactantes. Dado que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas severas en lactantes, debe tomarse una decisión respecto a la continuidad o interrupción del fármaco, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

8.4 Uso pediátrico

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de ABRAXANE en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 229 pacientes de un estudio al azar que recibieron ABRAXANE para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, el 13% tenía por lo menos 65 años de edad y < 2% tenía 75 años o más. No se produjeron toxicidades notablemente más frecuentes entre los pacientes que recibieron ABRAXANE.

De los 514 pacientes en el estudio aleatorizado que recibieron ABRAXANE y carboplatino para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico, el 31% tenía 65 años de edad o más y el 3,5% tenían 75 años de edad o más. La mielosupresión, neuropatía periférica y artralgia fueron más frecuentes en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes de menos de 65 años. No se observó una diferencia total en efectividad, tal como se midió por medio de tasas de respuesta entre pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes de menos de 65 años.

8.8 Pacientes con insuficiencia hepática

Dado que la exposición y toxicidad de paclitaxel pueden aumentar en pacientes con insuficiencia hepática, la administración de ABRAXANE debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática [ver *Dosificación y administración (2.3)*, *Advertencias y precauciones (5.4)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de ABRAXANE en pacientes con insuficiencia renal.

10 SOBREDOSIS

No se conocen antídotos para la sobredosis de ABRAXANE. Las principales complicaciones previstas de la sobredosis serían la mielosupresión de la médula ósea, neuropatía periférica y mucositis.

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

Hospital Fernández: (011) 4806-2655 / 4801-7767

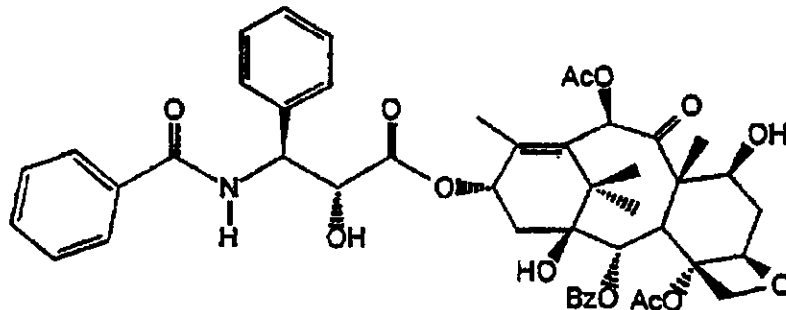
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

11 DESCRIPCIÓN

ABRAXANE, un inhibidor de los microtúbulos, es una forma de paclitaxel unida a albúminas con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 130 nanómetros. Paclitaxel existe en las partículas en estado no cristalino y amorfo. ABRAXANE se suministra como polvo blanco a amarillo, estéril, liofilizado para reconstitución con 20 ml de inyección de cloruro de sodio al 0,9% USP antes de la infusión intravenosa. Cada vial descartable contiene 100 mg de paclitaxel (unido a albúmina humana) y aproximadamente 900 mg de albúmina humana (que contiene caprilato de sodio y acetilriptofanato de sodio). Cada mililitro (ml) de suspensión reconstituida contiene 5 mg de paclitaxel. ABRAXANE no contiene solventes.

El agente activo de ABRAXANE es paclitaxel. La denominación química de paclitaxel es 5β,20-Epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina.

Paclitaxel tiene la siguiente fórmula estructural:





893

Paclitaxel es un polvo cristalino blanco a blanquecino cuya fórmula empírica es $C_{47}H_{67}NO_{14}$ y su peso molecular es 853,91. Es altamente lipofílico, insoluble en agua y se funde a aproximadamente 216°C a 217°C.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

ABRAXANE es un inhibidor de microtúbulos que estimula el ensamblado de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo su despolimerización. Esta estabilización inhibe la dinámica de reorganización normal de la red de microtúbulos, esencial para las funciones celulares vitales en las fases mitótica e interfase. Paclitaxel induce la formación de grupos anormales o "haces" de microtúbulos a lo largo de todo el ciclo celular y de husos múltiples de microtúbulos durante la mitosis.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Estudios clínicos determinaron la farmacocinética de paclitaxel total tras perfusiones de 30 a 180 minutos de ABRAXANE con niveles de dosis de 80 a 375 mg/m². Los niveles de dosis de mg/m² se refieren a mg de paclitaxel en ABRAXANE. Tras la administración intravenosa de ABRAXANE, las concentraciones plasmáticas de paclitaxel disminuyeron en forma bifásica; la disminución rápida inicial representa la distribución al compartimiento periférico y la segunda fase más lenta representa la eliminación de la droga. La vida media terminal fue de aproximadamente 27 horas.

La exposición a la droga (AUCs) fue proporcional a la dosis de 80 a 375 mg/m² y la farmacocinética de paclitaxel fue independiente de la duración de la administración de ABRAXANE. Con la dosis de 260 mg/m² para cáncer de mama metastásico, la concentración máxima media de paclitaxel, que se produjo al finalizar la infusión, fue de 18.741 ng/ml. El clearance total medio fue de 15 l/h/m². El volumen medio de distribución fue de 632 l/m², lo cual indicó una distribución extravascular amplia y/o unión al tejido de paclitaxel.

Los datos farmacocinéticos de 260 mg/m² de ABRAXANE administrado durante una infusión de 30 minutos se compararon con la farmacocinética de 175 mg/m² de inyección de paclitaxel durante una infusión de 3 horas. El clearance de fue mayor (43%) y el volumen de distribución de ABRAXANE también fue mayor (53%) al de la inyección de paclitaxel. Las diferencias en la concentración máxima (C_{max}) y la C_{max} corregida con la dosis reflejaron diferencias en la dosis total y en la tasa de infusión. No hubo diferencias en las vidas medias terminales.

Distribución

Estudios *in vitro* de unión a las proteínas séricas humanas usando concentraciones de paclitaxel que variaron de 0,1 a 50 µg/ml indicaron que entre el 89% y el 98% de la droga se une; la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectaron la unión a la proteína de paclitaxel.

Metabolismo

Estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano y preparados de tejidos mostraron que paclitaxel fue metabolizado principalmente a 6α-hidroxi paclitaxel por CYP2C8; y a dos metabolitos menores, 3'-p-hidroxi paclitaxel y 6α, 3'-p-dihidroxi paclitaxel, por CYP3A4. *In vitro*, el metabolismo de paclitaxel a 6α-hidroxi paclitaxel fue inhibido por una cantidad de agentes (ketoconazol, verapamilo, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, tenipósido, etopósido y vincristina), pero las concentraciones usadas excedieron las encontradas *in vivo* tras dosis terapéuticas normales. La testosterona, el 17α-etinil estradiol, el ácido retinoico y quercetina, un inhibidor específico de CYP2C8, también inhibieron la formación de 6α-hidroxi paclitaxel *in vitro*. La farmacocinética de paclitaxel también puede modificarse *in vivo* como consecuencia de las interacciones con compuestos que son medios, inductores o inhibidores de CYP2C8 y/o CYP3A4 [ver Interacciones medicamentosas (7)].

Excreción

Tras una infusión de 30 minutos de dosis de 260 mg/m² de ABRAXANE, los valores medios de la recuperación urinaria acumulativa de la droga inalterada (4%) indicaron una amplia clearance no renal. Menos del 1% de la dosis total administrada se excretó en la orina como los metabolitos 6α-hidroxi paclitaxel y 3'-p-hidroxi paclitaxel.

La excreción fecal fue aproximadamente el 20% de la dosis total administrada.

Efecto de la insuficiencia hepática

Se evaluó el perfil farmacocinético de ABRAXANE administrado como una infusión de 30 minutos en 15 de 30 pacientes con tumor sólido con insuficiencia hepática de leve a severa definida por los niveles de bilirrubina sérica y por los niveles de AST. No fueron admitidos los



pacientes con AST > 10 x ULN o bilirubina > 5 x ULN. Las dosis de ABRAXANE se asignaron sobre la base del grado de insuficiencia hepática, según se describe a continuación:

- Leve (bilirubina > ULN a $\leq 1,25$ x ULN y AST > ULN y < 10 x ULN): 280 mg/m²
- Moderada (bilirubina 1,26 a 2 x ULN y AST > ULN y < 10 x ULN): 200 mg/m²
- Severa (bilirubina 2,01 a 5 x ULN y AST > ULN y < 10 x ULN): 130 mg/m²

La dosis de 260 mg/m² para la insuficiencia hepática leve y la de 200 mg/m² para la insuficiencia hepática moderada dieron como resultado las exposiciones a paclitaxel dentro de la variación observada en pacientes con función hepática normal (AUC_{0-∞} media = 14,789 ± 6703 hr*ng/mL). La dosis de 130 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática severa produjo exposiciones a paclitaxel inferiores a las observadas en sujetos normales. Además, los pacientes con insuficiencia hepática severa tuvieron valores de nadir del recuento de neutrófilos absoluto (ANC) del ciclo 1 medio mayores a los de la insuficiencia hepática leve y moderada.

La dosis de 200 mg/m² no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa, pero el pronóstico es ajustar la AUC de paclitaxel a la variación observada en pacientes con función hepática normal. No hay datos de los pacientes con AST > 10 x ULN y bilirubina > 5 x ULN [ver Dosificación y administración (2.3), y Uso en poblaciones específicas (8.6)].

Tabla 6: Exposición (AUC_{0-∞}) de ABRAXANE administrado en forma IV durante 30 minutos en pacientes con insuficiencia hepática

	Leve (n=5)	Moderada (n=5)	Severa ^a (n=5)
Dosis	260 mg/m ²	200 mg/m ²	130 mg/m ²
AUC _{0-∞} (h*ng/ml)			
Media ± SD	17434 ± 11454	14159 ± 13346	9187 ± 6475
Mediana (variación)	13755 (7618, 35282)	7866 (5919, 37613)	6134 (5627, 20684)

^a bilirubina de 2,01 a 5,0 x ULN y AST > ULN y < 10 x ULN

Efecto de la insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la eliminación de ABRAXANE [ver Uso en poblaciones específicas (8.7)].

Interacciones farmacocinéticas entre carboplatino y ABRAXANE

La administración de carboplatino inmediatamente después de completar la infusión de ABRAXANE en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no causó cambios clínicamente importantes en la exposición a paclitaxel. La media de AUC_{0-∞} observada de carboplatino libre fue aproximadamente un 23% más alta que el valor a alcanzar (6 min*mg/mL) pero su vida media y el clearance fueron consistentes con los reportados en la ausencia de paclitaxel.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de ABRAXANE.

Paclitaxel ha demostrado ser clastogénico *in vitro* (induce aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) e *in vivo* (test de micronúcleos en ratones). ABRAXANE no produjo mutagenicidad en el test de Ames o en el ensayo de mutación génica CHO/HGPRT.

La administración a ratas macho de 42 mg/m² de partículas de paclitaxel unidas a proteínas sobre una base semanal (aproximadamente el 16% de la exposición máxima diaria recomendada para humanos sobre la base de la superficie corporal) por 11 semanas antes del apareamiento con ratas hembra no tratadas produjo una reducción significativa de la fertilidad, acompañada por una disminución de las tasas de preñez y un aumento de la pérdida de embriones en las hembras apareadas. También se observó una baja incidencia de anomalías fetales del tejido esquelético y blando con dosis de 3 y 12 mg/m²/semana en este estudio (aproximadamente del 1 al 5% de la exposición máxima diaria recomendada para humanos sobre la base de mg/m²). Se observó atrofia/degeneración testicular en estudios toxicológicos de dosis única en roedores a los que se les administraron partículas de paclitaxel unidas a proteínas con dosis inferiores a la dosis recomendada para humanos; las dosis fueron de 54 mg/m² en roedores y 175 mg/m² en perros.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS



183

14.1 Cáncer de mama metastásico

Datos procedentes de 106 pacientes reclutados en dos ensayos clínicos abiertos no controlados y de 460 pacientes inscriptos en un ensayo comparativo y aleatorio avalan el uso de ABRAXANE en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Ensayos abiertos de un solo grupo

En un ensayo, se administró una dosis de 175 mg/m² de ABRAXANE en infusión durante 30 minutos a 43 pacientes con cáncer de mama metastásico. El segundo ensayo utilizó una dosis de 300 mg/m² en infusión de 30 minutos en 63 pacientes con cáncer de mama metastásico. Los ciclos se administraron con intervalos de 3 semanas. Se observaron respuestas objetivas en ambos estudios.

Ensayo comparativo y aleatorio

Este ensayo multicéntrico se realizó en 460 pacientes con cáncer de mama metastásico, que fueron distribuidos al azar para recibir ABRAXANE a una dosis de 260 mg/m² dada como infusión de 30 minutos o una inyección de paclitaxel de 175 mg/m² dada como infusión de 3 horas. El 64% de los pacientes tenía una alteración del estado funcional (ECOG 1 ó 2) al comienzo del ensayo; el 79 % tenía metástasis viscerales; y el 78 % presentaba > 3 localizaciones metastásicas. El 14 % de los pacientes no había recibido quimioterapia previa, el 27 % había recibido quimioterapia sólo durante el tratamiento adyuvante, el 40 % como tratamiento de la enfermedad metastásica y el 19 % como tratamiento adyuvante y metastásico. El 59 % de los pacientes recibió el medicamento de estudio como terapia en segunda línea o posteriores. El 77 % de los pacientes había recibido tratamiento previo con antraciclinas.

En este ensayo, los pacientes de la rama de tratamiento con ABRAXANE tenían una tasa de respuesta de la lesión a tratar reconciliada estadística y significativamente mayor (el punto final primario del ensayo) del 21,5% (95% CI: del 16,2% al 26,7%), comparado con el 11,1% (95% CI: del 6,9% al 15,1%) para los pacientes de la rama de tratamiento con inyección de paclitaxel. Ver Tabla 7. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia general entre las dos ramas del estudio.

Tabla 7: Resultados de eficacia del ensayo aleatorizado de cáncer de mama metastásico

		ABRAXANE 260 mg/m ²	Inyección de paclitaxel de 175 mg/m ²
Tasa de respuesta de lesión a tratar reconciliada (objetivo primario) ^a			
Todos los pacientes distribuidos al azar	Tasa de respuesta (95% CI)	50/233 (21,5%) [16,19% - 26,73%]	25/227 (11,1%) [6,94% - 15,09%]
	Valor p ^b	0,003	
Pacientes que fallaron en la quimioterapia de combinación o tuvieron recidiva dentro de los 6 meses de la quimioterapia adyuvante ^c	Tasa de respuesta (95% CI)	20/129 (15,5%) [9,26% - 21,75%]	12/143 (8,4%) [3,85% - 12,94%]

^a La tasa de respuesta de la lesión a tratar reconciliada (TLRR) fue el punto final específico del protocolo definido en perspectiva, sobre la base de una evaluación radiológica independiente de las respuestas del tumor reconciliadas con las respuestas del investigador (que también incluyeron información clínica) para los primeros 6 ciclos de terapia. La TLRR reconciliada fue inferior a las Tasas de Respuestas Informadas del investigador, que se basaron en todos los ciclos de terapia.

^b Del test de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por 1^a línea vs. > terapia de 1^a línea.

^c La terapia anterior incluyó una antraciclina, a menos que estuviese clínicamente contraindicada.

14.2 Cáncer de pulmón no microcítico

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado en 1052 pacientes sin tratamiento quimioterápico previo con cáncer de pulmón no microcítico en etapa IIIb/IV para comparar ABRAXANE en combinación con carboplatino con inyección de paclitaxel en combinación con carboplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. ABRAXANE fue administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos a una dosis de 100 mg/m² en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La inyección de paclitaxel fue administrada como una infusión intravenosa durante 3 horas a una dosis de 200 mg/m², luego de la premedicación. En ambos grupos, de tratamiento, carboplatino fue administrado a una dosis de AUC = 6 mg·min/mL de forma intravenosa en el día 1 de cada ciclo 21 días luego de completar de ABRAXANE/infusión de paclitaxel. El tratamiento fue administrado hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de una toxicidad no aceptable. La medida de resultado de eficacia primaria fue la tasa de respuesta total tal como determinó el comité central de revisión independiente por medio de las normativas RECIST (Versión 1.0).

En la población con intención de tratar (todos aleatorizados), la mediana de edad era de 80 años, el 75% eran hombres, el 81% eran de raza blanca, el 49% tenían un adenocarcinoma, el 43% tenían cáncer de pulmón de células escamosas, el 76% tenía la escala ECOG PS 1, y el 73% fumaba o había fumado. Los pacientes recibieron una mediana de 6 ciclos de tratamiento en ambos grupos de estudio.

Los pacientes en el grupo ABRAXANE/carboplatino tuvieron una mayor tasa de respuesta total estadísticamente significativa en comparación con pacientes en el grupo de inyección de paclitaxel/carboplatino [(33% versus 25%) ver Tabla 8]. No había una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida total entre los dos grupos de estudio.

Tabla 8: Resultados del ensayo de cáncer de pulmón no microcítico aleatorizado (Población con intención de tratar)

	ABRAXANE (100 mg/m² semanales) + carboplatino (N=521)	Paclitaxel injection (200 mg/m² cada 3 semanas) + carboplatino (N=531)
Tasa de respuesta total (ORR)		
Respuesta total confirmada completa o parcial, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% CI	28,6; 36,7	21,2; 28,5
Valor P (prueba de Chi-cuadrado)		0,005
Mediana DoR en meses (95% CI)	6,9 (5,6; 8,0)	6,0 (5,6; 7,1)
Índice de respuesta total por histología		
Carcinoma/Adenocarcinoma	88/254 (26%)	71/264 (27%)
Carcinoma de células escamosas	94/229 (41%)	54/221 (24%)
Carcinoma de células grandes	3/9 (33%)	2/13 (15%)
Otro	7/29 (24%)	5/33 (15%)

CI = intervalo de confianza; DoR= Duración de la respuesta

15 REFERENCIAS

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-185.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63:1172-1193.
4. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

Envase conteniendo 1 vial.

16.2 Almacenamiento

Almacenar a temperatura no mayor de 25°C

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz intensa.

16.3 Manipulación y eliminación

Deben tenerse en cuenta los procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de drogas anticancerígenas. Se publicaron varias guías sobre este tema [ver Referencias (15)]. No existe un acuerdo general con relación a que todos los procedimientos recomendados en las guías son necesarios o apropiados.



17893

17 INFORMACIÓN DE CONSULTA DEL PACIENTE

- La inyección de Abraxane puede causar daño fetal. Aconseje a las pacientes que eviten quedar embarazadas mientras reciben este medicamento. Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos efectivos [ver *Advertencias y Precauciones (5.6)* y *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].
- Los hombres deben evitar engendrar un hijo mientras reciben Abraxane [ver *Advertencias y precauciones (5.7)*].
- Debe informarse a los pacientes sobre el riesgo de un bajo recuento de células sanguíneas e instruirlos para que entren inmediatamente en contacto con su médico si tienen fiebre o evidencia de infección.
- Debe instruirse a los pacientes para que entren en contacto con su médico si tienen vómitos, diarrea, signos de deshidratación, tos o dificultad para respirar, o signos de reacción alérgica persistentes.
- Debe informarse a los pacientes que con frecuencia se produce neuropatía sensitiva con Abraxane y los pacientes deben informar a sus médicos si aparecen entumecimiento, hormigueo, dolor o debilidad en las extremidades [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Explique a los pacientes que con frecuencia se producen alopecia, fatiga/astenia y mialgia/artralgia con ABAXANE.
- Los pacientes deben ser informados de que pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser severas y en ocasiones fatales.

MONTE VERDE S.A.

Versión: ABRP PI.004 10/12

Ma. del Carmen Mastandrea

MONTE VERDE S.A.

SOFIA M. ABUSAP

Co-Directora Técnica

Mat. Nac. 14143

DNI 22.539.728



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813."

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-022261-12-4

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1893, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por MONTE VERDE S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ABRAXANE.

Nombre/s genérico/s: PACLITAXEL.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ABRAXIS BIOSCIENCE LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 620 N. 51 st. Avenue, PHOENIX, ARIZONA, E.E.U.U.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA NAC. N° 40 KM 155, ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92: INGLATERRA

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Handwritten signature



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813."

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ABRAXANE.

Clasificación ATC: L01CD01.

Indicación/es autorizada/s: CANCER DE MAMA METASTASICO; ESTA INDICADO PARA TRATAR EL CANCER DE MAMA EN CASO DE FRACASAR LA QUIMIOTERAPIA COMBINADA PARA LA ENFERMEDAD METASTASICA O LA RECIDIVA DENTRO DE LOS 6 MESES DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE. EL TRATAMIENTO PREVIO DEBE HABER INCLUIDO UNA ANTRACICLINA A MENOS QUE ESTA ESTE CLINICAMENTE CONTRAINDICADA. CANCER DE PULMON NO MICROCITICO: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE CANCER DE PULMON NO MICROCITICO LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO EN COMBINACION CON CARBOPLATINO EN PACIENTES QUE NO SON CANDIDATOS PARA CIRUGIA CURATIVA O TERAPIA DE RADIACION.

Concentración/es: 100 mg de PACLITAXEL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PACLITAXEL 100 mg.

Excipientes: ALBUMINA HUMANA (conteniendo Sodio, Sodio caprilato y N-acetil DL Triptofano) 800 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE 50 ML DE VIDRIO TIPO I CON UN TAPON DE



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813."

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

GOMA BUTILO.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1 VIAL.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 1 VIAL.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ INTENSA. TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, Integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 620 N. 51 st. Avenue, PHOENIX, ARIZONA, E.E.U.U.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA NAC. N° 40 KM 155, ENTRE CALLE 7 Y 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92: INGLATERRA

Se extiende a MONTE VERDE S.A. el Certificado N° **57089**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **09 ABR 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1893


DR CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.