



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

**Disposición**

**Número:** DI-2018-8640-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 23 de Agosto de 2018

**Referencia:** 1-0047-2001-000357-17-3

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000357-17-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones PFIZER SRL 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. 4° 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.

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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 competentes del INAME.

Que la Dirección General 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 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

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

**DISPONE:**

**ARTICULO 1°- 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 XELTAPIRA y nombre/s genérico/s PACLITAXEL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma PFIZER SRL.**

**ARTICULO 2° - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 10/05/2018 17:08:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 28/02/2018 15:34:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 28/02/2018 15:34:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION06.PDF / 0 - 28/02/2018 15:34:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 28/02/2018 15:34:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 28/02/2018 15:34:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION06.PDF / 0 - 28/02/2018 15:34:50 .**

**ARTICULO 3° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.**

**ARTICULO 4°- 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 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.**

**ARTICULO 6° - Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.**

**EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000357-17-3**

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.08.23 17:10:56 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.08.23 17:11:04 -0300'

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1  
Host: 127.0.0.1:8080

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

**XELTAPIRA**  
**PACLITAXEL**  
(6 mg/ml)  
30 mg/5 ml  
100 mg/16,7 ml  
300 mg/50 ml

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Australiana

### **COMPOSICIÓN**

Cada ml contiene: Paclitaxel 6 mg.

Excipientes: Aceite de ricino polietoxilado 527 mg, Ácido cítrico anhidro 2 mg, Etanol anhidro c.s.p. 1 ml.

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico. Código ATC: L01CD01.

### **INDICACIONES**

XELTAPIRA, solo o en combinación, está indicado para:

- El tratamiento del carcinoma de ovario, mama o pulmón.

#### **Carcinoma ovárico**

- Primera línea de tratamiento en combinación con otros antineoplásicos.
- Segunda línea de tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras el fracaso del tratamiento estándar.

#### **Carcinoma de mama**

- Tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos, administrado de manera secuencial respecto del tratamiento combinado estándar. En el estudio clínico, hubo un efecto favorable general sobre la supervivencia sin enfermedad y general en la población total de pacientes con tumores con receptores positivos y negativos, pero el beneficio se demostró de manera específica a partir de los datos disponibles (mediana de seguimiento de 30 meses) de pacientes cuyos tumores tenían receptores negativos de estrógeno y progesterona, exclusivamente.
- Segunda línea de tratamiento del carcinoma metastásico de mama tras el fracaso del tratamiento estándar.

#### **Carcinoma pulmonar**

- Primera línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **Mecanismo de acción**

Paclitaxel es un agente antineoplásico antimicrotubular. Estimula el ensamblaje de microtúbulos mediante la mejora de la polimerización de tubulina, la subunidad proteica de los microtúbulos fusiformes, incluso en ausencia de los mediadores que se requieren normalmente para el ensamblaje de microtúbulos (p. ej., guanosa trifosfato [GTP]), e induce así la formación de microtúbulos estables, no funcionales. Si bien no se conoce por completo el mecanismo de acción

LLD\_Arg\_RL:Canada\_28OCT2013\_v2

preciso del fármaco, paclitaxel altera el equilibrio dinámico dentro del sistema microtubular y bloquea las células al final de la fase G2 y en la fase M del ciclo celular, lo que inhibe la replicación celular y afecta la función del tejido nervioso.

*In vitro*, paclitaxel exhibe actividad citotóxica contra una amplia variedad de líneas celulares tumorales tanto humanas como de roedor, que incluyen leucemia, carcinoma pulmonar no microcítico, carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma de colon, carcinoma del SNC, melanoma, carcinoma renal, carcinoma de ovario y carcinoma de mama.

#### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

**Absorción:** La farmacocinética de paclitaxel se evaluó en un amplio rango de dosis, hasta 300 mg/m<sup>2</sup>, y pautas de infusión de 3 a 24 hs. Tras la administración intravenosa de paclitaxel, el fármaco exhibió una disminución bifásica en las concentraciones plasmáticas. La rápida disminución inicial representa la distribución al compartimiento periférico y la eliminación del fármaco. La fase posterior se debe, en parte, al eflujo relativamente lento de paclitaxel del compartimiento periférico. En pacientes tratados con dosis de 135 y 175 mg/m<sup>2</sup> administradas mediante infusión de 3 y 24 hs, la semivida terminal media osciló de 3,0 a 52,7 hs, y el clearance corporal total osciló de 11,6 a 24,0 l/h/m<sup>2</sup>. El volumen de distribución medio en estado estacionario osciló de 198 a 688 l/m<sup>2</sup>, lo que indica una extensa distribución extravascular y/o unión tisular.

Después de la infusión de 175 mg/m<sup>2</sup> durante tres horas, se estimó que la semivida terminal media fue de 9,9 hs; el clearance corporal total medio fue de 12,4 l/h/m<sup>2</sup>.

La variabilidad en la exposición sistémica a paclitaxel, según se midió mediante el AUC<sub>0-∞</sub> de tandas de tratamiento sucesivas, fue mínima; no hubo indicios de acumulación de paclitaxel con múltiples tandas de tratamiento.

Se observó que la farmacocinética de paclitaxel no es lineal. Se produce un aumento desproporcionadamente alto en la C<sub>máx</sub> y el AUC con el aumento de la dosis, acompañado por una aparente disminución relacionada con la dosis en el clearance corporal total. Estos hallazgos se observan más fácilmente en los pacientes que alcanzan concentraciones plasmáticas altas de paclitaxel. Los procesos saturables en la distribución y eliminación/metabolismo pueden explicar estos hallazgos.

**Tabla 1 - Resumen de los parámetros farmacocinéticos de paclitaxel en pacientes que recibieron dosis de 135 y 175 mg/m<sup>2</sup> mediante infusión de 3 y 24 hs.**

	t <sub>1/2</sub> (h)	Clearance	Volumen de distribución
Dosis única media	De 3,0 a 52,7 hs	De 11,6 a 24,0 l/h/m <sup>2</sup>	De 198 a 688 l/m <sup>2</sup>

**Distribución:** Los estudios *in vitro* de la unión a proteínas séricas humanas, con concentraciones de paclitaxel de 0,1 a 50 µg/ml, indicaron que, en promedio, el fármaco se une en un 89%; la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectó la unión a proteínas de paclitaxel.

**Metabolismo:** Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y cortes de tejido demostraron que paclitaxel se metaboliza principalmente a 6α-hidroxi paclitaxel por la isoenzima del citocromo P450 CYP2C8; y a dos metabolitos menores, 3-*p*-hidroxi paclitaxel y 6α, 3'-*p*-dihidroxi paclitaxel por la CYP3A4. *In vitro*, el metabolismo de paclitaxel a 6α-hidroxi paclitaxel fue inhibido por varios agentes (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). No se investigó el efecto de la disfunción renal o hepática en la eliminación de paclitaxel.

**Excreción:** No se ha dilucidado por completo la eliminación de paclitaxel en seres humanos. Tras la administración intravenosa de paclitaxel, los valores medios de la recuperación urinaria acumulada del fármaco intacto oscilaron del 1,3 al 12,7% de la dosis, lo que indica un amplio clearance no renal. En cinco pacientes que recibieron una dosis de 225 ó 250 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel radiomarcado mediante infusión durante tres horas, el 14% de la radioactividad se recuperó en la orina y el 71% se excretó en las heces en 120 hs. La recuperación total de la radioactividad fue del 56% al 101% de la dosis. Paclitaxel representó un valor medio del 5% de la radioactividad administrada y recuperada

LLD\_Arg\_RL:Canada\_28Oct2013\_v2

en las heces; mientras que los metabolitos, principalmente 6 $\alpha$ -hidroxipaclitaxel, representaron el balance.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Dosis recomendada y ajuste de la dosis**

#### **Carcinoma metastásico de ovario**

Se recomienda la administración de XELTAPIRA con una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> durante tres horas en combinación con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas para el tratamiento primario de pacientes con carcinoma avanzado de ovario. XELTAPIRA debe administrarse antes que el cisplatino, cuando se usan de manera combinada.

En pacientes previamente tratadas con quimioterapia, el régimen recomendado es de 175 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía intravenosa durante tres horas cada tres semanas.

#### **Carcinoma de mama**

Para el tratamiento del cáncer de mama con ganglios positivos, el régimen recomendado es XELTAPIRA con una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante tres horas cada tres semanas en cuatro tandas administradas de manera secuencial respecto del tratamiento combinado estándar. Tras el fracaso terapéutico de la quimioterapia inicial para la enfermedad metastásica o recidiva en el término de seis meses de la quimioterapia adyuvante, se ha demostrado la eficacia de XELTAPIRA administrado con una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante tres horas cada tres semanas.

#### **Carcinoma pulmonar no microcítico**

El régimen recomendado, administrado cada tres semanas, es XELTAPIRA administrado por vía intravenosa durante tres horas con una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> seguido de cisplatino.

Las tandas únicas de XELTAPIRA no deben repetirse hasta que el recuento de neutrófilos sea de, al menos, 1500 células/mm<sup>3</sup> y el recuento plaquetario sea de, al menos, 100.000 células/mm<sup>3</sup>. En el caso de pacientes que presenten neutropenia grave (neutrófilos <500 células/mm<sup>3</sup>) o neuropatía periférica grave durante el tratamiento con XELTAPIRA, se debe reducir la dosis un 20% en tandas posteriores de XELTAPIRA.

#### **Modo de administración**

**Nota:** El concentrado sin diluir no debe entrar en contacto con equipos recubiertos con PVC. Para minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP [di-2-etilhexilftalato] que puede fugarse de las bolsas o equipos de PVC, las soluciones diluidas de XELTAPIRA deberán conservarse, preferentemente, en frascos (de vidrio o de polipropileno) o en bolsas plásticas (de polipropileno o de poliolefina) y administrarse con un equipo de administración recubierto con polietileno.

XELTAPIRA se debe administrar mediante un filtro en línea con una membrana microporosa de no más de 0,22 micrones. El empleo de dispositivos con filtro, como filtros IVEX-2 $\Phi$ , que incorporan conductos cortos de entrada y salida recubiertos con PVC no ha provocado una lixiviación significativa de DEHP.

Todos los pacientes deben recibir medicación previa antes de la administración de XELTAPIRA a fin de reducir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves. Dicha premedicación puede consistir en dexametasona 20 mg por vía oral (o su equivalente), aproximadamente, 12 y 6 hs antes de XELTAPIRA; difenhidramina 50 mg i.v. (o su equivalente) entre 30 y 60 minutos antes de XELTAPIRA; y cimetidina (300 mg) o ranitidina (50 mg) i.v. entre 30 y 60 minutos antes de XELTAPIRA.

#### **Precauciones durante la preparación**

XELTAPIRA es un fármaco antineoplásico citotóxico y, como en el caso de otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución durante su manipulación. Se recomienda utilizar guantes. Tras la exposición tópica, se han observado hormigueo, ardor y enrojecimiento. Si la

LLD\_Arg\_RL:Canada\_28Oct2013\_v2

solución de paclitaxel entra en contacto con la piel, se debe lavar bien la piel de inmediato con agua y jabón.

Si el paclitaxel entra en contacto con las membranas mucosas, se deben enjuagar las mucosas con abundante agua. Tras la inhalación, se han observado disnea, dolor torácico, ardor en los ojos, dolor de garganta y náuseas. Ante la posibilidad de que se produzca extravasación, se recomienda controlar atentamente el lugar de la infusión para detectar posibles infiltraciones durante la administración del fármaco (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

#### Reconstitución:

Tabla 2 - Productos parenterales:

Cantidad de producto terminado (6 mg/ml)	Diluyentes comunes	Cantidad de diluyente <sup>1</sup> (Llenado teórico)	Sistema de envasado	Concentración final
5 ml	Solución salina al 0,9% o Solución glucosada al 5%	100 ml	Bolsas para infusión sin PVC (p. ej., bolsa de poliolefina) o Frascos de vidrio	0,3 mg/ml
20 ml				1,2 mg/ml

<sup>1</sup>Antes de la adición del fármaco, calcular el volumen apropiado de diluyente que se debe extraer del sistema de envasado para tener en cuenta el excedente de volumen de diluyente en el sistema de envasado y la cantidad de fármaco que se debe agregar.

XELTAPIRA se debe diluir antes de la infusión. XELTAPIRA se debe diluir en solución salina al 0,9%, solución glucosada al 5%, solución glucosada al 5% y solución salina al 0,9%, o solución glucosada al 5% en solución de cloruro sódico compuesta para una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

Las soluciones mantienen la estabilidad física y química durante hasta 27 hs a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C) y en condiciones de luz ambiente; las infusiones se deben completar dentro de este periodo. Se han informado casos poco frecuentes de precipitación con pautas de infusión más prolongadas que la infusión recomendada de tres horas. La agitación y vibración excesivas pueden inducir la precipitación y deben evitarse. Los equipos de infusión se deben lavar bien con un diluyente compatible antes del uso.

Tras la preparación, las soluciones pueden presentar turbidez, que se atribuye al excipiente de la formulación. No se ha observado una pérdida significativa de la potencia tras la administración simulada de la solución mediante vías i.v. que incluyan un filtro en línea (0,22 micrones).

Los datos obtenidos sobre la presencia de plastificante DEHP [di-2-etilhexilftalato] extraíble demuestran que los niveles aumentan con el tiempo y la concentración cuando las diluciones se preparan en recipientes de PVC. En consecuencia, no se recomienda el uso de recipientes ni equipos de administración plastificados con PVC. Las soluciones de XELTAPIRA se deben preparar y conservar en recipientes de vidrio, polipropileno o poliolefina. Se deben utilizar equipos de administración que no contengan PVC, como aquellos recubiertos con polietileno.

No se deben utilizar dispositivos con perforadores con los viales de XELTAPIRA, puesto que pueden provocar que el tapón ceda y se pierda la integridad estéril de la solución de XELTAPIRA.

#### Almacenamiento y estabilidad

XELTAPIRA debe almacenarse a temperatura ambiente (15-25 °C). Se debe conservar en el envase original y protegido de la luz. Una vez perforados, los frascos ampolla de 5 ml, 16,7 ml y 50 ml de XELTAPIRA permanecen estables durante 28 días a temperatura ambiente (15-25 °C). Estas presentaciones se rotulan como envases multidosis.



Las soluciones para infusión preparadas según las recomendaciones se pueden conservar a temperatura ambiente (15-25°C), únicamente de ser necesario. No obstante, la infusión se debe iniciar dentro de las 24 hs de la reconstitución.

Si se refrigeran los frascos ampolla cerrados, se puede formar un precipitado que se vuelve a disolver agitando un poco el frasco ampolla o sin agitarlo, al alcanzar la temperatura ambiente. No se altera la calidad del producto. Si la solución continúa turbia o se observa un precipitado no soluble, se debe desechar el frasco ampolla.

Al igual que con cualquier producto farmacéutico parenteral, las inyecciones/ mezclas para infusión intravenosa deben inspeccionarse en forma visual para determinar la claridad y detectar la presencia de partículas, precipitados, manchas y filtraciones antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Las soluciones que presenten turbidez, partículas, precipitados, manchas o filtraciones no deben usarse. Se debe desechar la parte no utilizada.

#### **Instrucciones especiales de administración**

No se recomienda el contacto entre XELTAPIRA sin diluir y los equipos o dispositivos plastificados con PVC utilizados para preparar las soluciones para infusión.

Antes de la infusión, XELTAPIRA se debe diluir en una solución salina al 0,9%, solución glucosada al 5%, solución glucosada al 5% y solución salina al 0,9%, o solución glucosada al 5% en solución de cloruro sódico compuesta para una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

XELTAPIRA se debe administrar mediante un filtro en línea con una membrana microporosa de no más de 0,22 micrones.

XELTAPIRA se debe preparar en una campana de flujo laminar vertical (Gabinete de seguridad biológica - Clase II).

El personal a cargo de la preparación de XELTAPIRA debe utilizar guantes de PVC, gafas protectoras, batas descartables y máscaras.

Todas las agujas, jeringas, viales y otros materiales que hayan estado en contacto con XELTAPIRA deben segregarse e incinerarse a 1000°C o más. Los recipientes sellados pueden explotar. Los frascos ampolla intactos deben ser devueltos al fabricante para su destrucción. Se deben tomar precauciones adecuadas al embalar estos materiales para el transporte.

El personal que participe normalmente en la preparación y manipulación de XELTAPIRA debe realizarse análisis de sangre cada seis meses.

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad grave al paclitaxel u otros fármacos formulados con aceite de ricino polietoxilado (Cremophor® EL).
- Pacientes con neutropenia basal grave (<1500 células/mm<sup>3</sup>).

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Advertencias y precauciones serias**

- Se debe administrar exclusivamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos (ver INDICACIONES).
- XELTAPIRA se debe administrar diluido mediante infusión.
- Los pacientes deben recibir tratamiento previo con corticoesteroides, antihistamínicos y antagonistas H<sub>2</sub> (ver Sensibilidad/ resistencia, a continuación).
- No se debe administrar a pacientes con recuentos de neutrófilos basales inferiores a 1500 células/mm<sup>3</sup> (ver Reacciones hematológicas, a continuación).

##### **Generales**

Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos.

No se recomienda el contacto entre el concentrado sin diluir y los equipos o dispositivos recubiertos con policloruro de vinilo (PVC) que se utilizan para preparar soluciones para infusión. Para

LLD\_Arg\_RL:Canada\_28Oct2013\_v2

minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP [di-2-etilhexilftalato] que puede fugarse de las bolsas o equipos de PVC, las soluciones diluidas de paclitaxel deberán conservarse, preferentemente, en frascos (vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse con un equipo de administración recubierto con polietileno.

#### **Aparato cardiovascular**

Se han observado hipotensión, hipertensión y bradicardia durante la administración de paclitaxel; normalmente, los pacientes no presentan síntomas y, en general, no requieren tratamiento. En casos graves, puede ser necesario interrumpir o discontinuar la infusión de paclitaxel según el criterio del médico a cargo del tratamiento. Se recomienda el control frecuente de los signos vitales, en especial durante la primera hora de infusión de paclitaxel. No se requiere una monitorización cardíaca continua, salvo en pacientes que presenten anomalías de la conducción serias (ver REACCIONES ADVERSAS).

Se han informado anomalías graves de la conducción cardíaca en <1% de los pacientes durante el tratamiento con paclitaxel. Si los pacientes presentan anomalías significativas de la conducción durante la administración, se debe proporcionar un tratamiento adecuado y se debe realizar una monitorización electrocardiográfica continua durante el tratamiento posterior con XELTAPIRA.

#### **Hematología**

No se debe administrar XELTAPIRA a pacientes con recuentos de neutrófilos basales inferiores a 1500 células/mm<sup>3</sup> (ver CONTRAINDICACIONES). La supresión de la médula ósea (principalmente, neutropenia) es dependiente de la dosis y de la pauta posológica, y constituye la toxicidad limitante de la dosis dentro de un régimen. Los valores de nadir de neutrófilos se produjeron en una mediana de 11 días. A fin de controlar la aparición de mielotoxicidad, se recomienda la realización frecuente de extensiones de sangre periférica en todos los pacientes que reciban XELTAPIRA. Los pacientes no deben volver a ser tratados con ciclos posteriores de XELTAPIRA hasta tanto los valores de neutrófilos se recuperen a un nivel de >1500 células/mm<sup>3</sup> y las plaquetas se recuperen a un nivel de >100.000 células/mm<sup>3</sup>. En caso de neutropenia grave (<500 células/mm<sup>3</sup>) durante una tanda de tratamiento con XELTAPIRA, se recomienda una reducción de la dosis del 20% en tandas posteriores del tratamiento (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### **Precauciones hepáticas/ biliares/ pancreáticas**

Hay indicios de que la toxicidad de paclitaxel aumenta en los pacientes cuyos valores de enzimas hepáticas son elevados. Se debe tener precaución al administrar XELTAPIRA a pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, y se debe analizar un ajuste de la dosis (ver REACCIONES ADVERSAS).

#### **Reacción en el lugar de la inyección**

Las reacciones en el lugar de la inyección, incluidas reacciones secundarias a extravasación, fueron normalmente leves y consistieron en eritema, dolor con la palpación, cambio de la coloración de la piel o inflamación en el lugar de la inyección. Estas reacciones se observaron con mayor frecuencia con la infusión durante 24 hs que con la infusión durante 3 hs. En raras ocasiones, se informó la reaparición de reacciones cutáneas en un lugar de extravasación previa tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente, es decir "reacción de reminiscencia" (*recall*).

Se han recibido informes poco frecuentes de eventos graves, como flebitis, celulitis, induración, exfoliación cutánea, necrosis y fibrosis, como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel. En algunos casos, el inicio de la reacción en el lugar de la inyección se produjo durante la infusión prolongada o demoró entre una semana y diez días.

Actualmente, no se dispone de un tratamiento específico para las reacciones de extravasación. Ante la posibilidad de que se produzca extravasación, se recomienda controlar atentamente el lugar de la infusión para detectar posibles infiltraciones durante la administración del fármaco.

### **Reacciones neurológicas**

Si bien la aparición de neuropatía periférica es frecuente, la presentación de una sintomatología grave es atípica. Se recomienda una reducción de la dosis del 20% en todas las tandas posteriores de XELTAPIRA en caso de neuropatía grave (ver REACCIONES ADVERSAS, POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

XELTAPIRA contiene etanol anhidro (alcohol puro), 396 mg/ml; se deben tener en cuenta los posibles efectos en el SNC y otros efectos del etanol anhidro (alcohol puro). Los niños pueden ser más sensibles que los adultos a los efectos del etanol anhidro (alcohol puro); ver Poblaciones especiales, Pacientes pediátricos.

### **Reacciones oftalmológicas**

Se han informado casos de disminución de la agudeza visual debido a edema macular cistoide (EMC) durante el tratamiento con paclitaxel, así como con otros taxanos (ver Reacciones adversas medicamentosas posteriores a la comercialización). La mayoría de los informes de EMC se resolvieron tras el cese del tratamiento con el taxano. Los pacientes con alteración de la vista durante el tratamiento con paclitaxel deben realizarse un examen oftalmológico completo de inmediato. Si se confirma el diagnóstico de EMC, se debe discontinuar la administración paclitaxel.

### **Sensibilidad/ resistencia**

XELTAPIRA se debe administrar como infusión diluida. Los pacientes que reciben XELTAPIRA deben ser tratados previamente con corticoesteroides, antihistamínicos y antagonistas H2 (como dexametasona, difenhidramina y cimetidina o ranitidina) a fin de minimizar las reacciones de hipersensibilidad (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Se produjeron anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad graves caracterizadas por disnea e hipotensión que requirieron tratamiento; se produjeron angioedema o urticaria generalizada en, aproximadamente, el 2% de los pacientes que recibieron XELTAPIRA. Es probable que estas reacciones estén mediadas por la histamina. Se produjeron reacciones letales poco frecuentes en los pacientes, a pesar del tratamiento previo. En caso de reacción de hipersensibilidad grave, se debe discontinuar de inmediato la infusión de paclitaxel y el paciente no debe volver a ser expuesto al fármaco (ver REACCIONES ADVERSAS).

Los pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a productos que contengan aceite de ricino polietoxilado (Cremophor® EL) no deben ser tratados con XELTAPIRA (ver CONTRAINDICACIONES). Los síntomas menores, como rubefacción, reacciones cutáneas, disnea, hipotensión o taquicardia, no requieren la interrupción del tratamiento. No obstante, en caso de reacciones graves, como hipotensión que requiere tratamiento, disnea que requiere el uso de broncodilatadores, angioedema o urticaria generalizada, se debe discontinuar XELTAPIRA de inmediato e implementar un tratamiento sintomático intensivo.

### **Poblaciones especiales**

**Mujeres embarazadas:** XELTAPIRA puede provocar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. Se ha demostrado que paclitaxel es embriotóxico y fetotóxico en conejos, y que disminuye la fertilidad en ratas. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Se les debe indicar a las mujeres con capacidad para concebir que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con XELTAPIRA. Si se utiliza XELTAPIRA durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada mientras recibe este fármaco, se le debe informar sobre el riesgo potencial.

**Mujeres en período de lactancia:** Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche humana. Se debe suspender la lactancia durante todo el tratamiento con paclitaxel.

**Pacientes pediátricos:** No se han establecido la seguridad ni la eficacia de paclitaxel en pacientes pediátricos. Hubo informes de toxicidad en el sistema nervioso central (SNC) (raramente asociada con la muerte) en un estudio clínico en pacientes pediátricos en el que se administró paclitaxel

LLD\_Arg\_RL:Canada\_28Oct2013\_v2

mediante infusión intravenosa durante tres horas con dosis de 350 mg/m<sup>2</sup> a 420 mg/m<sup>2</sup>. Lo más probable es que la toxicidad sea atribuible a la alta dosis del componente de etanol del excipiente líquido de paclitaxel administrada durante un período de infusión breve. El uso de antihistamínicos concomitantes puede intensificar este efecto. Si bien no puede descartarse un efecto directo del propio paclitaxel, se deben tener en cuenta las altas dosis utilizadas en este estudio (más de dos veces la dosis recomendada en adultos) al evaluar la seguridad de paclitaxel en esta población.

#### **Mutagénesis y Genotoxicidad**

Paclitaxel no fue mutágeno en los ensayos de mutación inversa de Ames/*Salmonella* y *Escherichia Coli* WP2, pero se observó que es clastógeno en el ensayo citogenético *in vitro* en linfocitos humanos primarios. Paclitaxel fue genotóxico *in vivo* en el sistema eritropoyético de ratón en el ensayo de micronúcleo eritrocitario de médula ósea de ratón.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Interacciones medicamentosas serias**

- Se debe administrar antes que el cisplatino cuando se utiliza como parte de un tratamiento combinado (ver Interacciones farmacológicas).
- Se debe tener precaución cuando se administra en forma concomitante con los sustratos, inductores o inhibidores conocidos de las isoenzimas del citocromo P450 CYP2C8 y CYP3A4 (ver Interacciones farmacológicas).

#### **Resumen**

##### **Cisplatino**

En un estudio de Fase I donde paclitaxel se administró mediante infusión durante 24 hs y el cisplatino se administró mediante infusión de 1 mg/min, la mielosupresión fue más intensa cuando paclitaxel se administró después del cisplatino que con la secuencia alternativa (es decir, paclitaxel antes que el cisplatino). Cuando paclitaxel se administra antes que el cisplatino, el perfil de seguridad de paclitaxel coincide con el informado respecto del uso como agente único. Los datos de farmacocinética de estos pacientes demostraron una disminución en el clearance de paclitaxel de, aproximadamente, el 33% cuando paclitaxel se administró después del cisplatino. Por consiguiente, XELTAPIRA debe administrarse antes que el cisplatino cuando se usan de manera combinada.

##### **Cimetidina**

Se ha investigado el efecto de la premedicación con cimetidina en el metabolismo de paclitaxel; el clearance de paclitaxel no se vio afectado por el tratamiento previo con la cimetidina.

##### **Sustratos, inductores e inhibidores del citocromo P450 2C8 y 3A4**

El metabolismo de paclitaxel se cataliza a través de las isoenzimas del citocromo P450 CYP2C8 y CYP3A4. Se debe tener precaución al administrar XELTAPIRA en forma concomitante con los sustratos, inductores o inhibidores conocidos de las isoenzimas del citocromo P450 CYP2C8 y CYP3A4. *In vitro*, el metabolismo de paclitaxel a 6 $\alpha$ -hidroxipaclitaxel fue inhibido por varios agentes (ketoconazol, verapamilo, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, tenipósido, etopósido y vincristina), pero las concentraciones utilizadas superaron las encontradas *in vivo* después de la administración de dosis terapéuticas normales. La testosterona, 17 $\alpha$ -etinilestradiol, ácido retinoico, montelukast y quercetina, un inhibidor específico de la CYP2C8, también inhibieron la formación de 6 $\alpha$ -hidroxipaclitaxel *in vitro*. La farmacocinética de paclitaxel también puede ser alterada *in vivo* como resultado de interacciones con compuestos que son sustratos, inductores o inhibidores de la CYP2C8 y/o CYP3A4.

No se han evaluado en estudios clínicos las posibles interacciones entre paclitaxel, un sustrato de la CYP3A4, y los inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir), que son sustratos y/o inhibidores de la CYP3A4. Se requieren precaución y un control atento de la función hepática; además, no debe administrarse ningún inhibidor de la proteasa no aprobado (p. ej., en investigación) con XELTAPIRA.

##### **Doxorubicina**

LLD\_Arg\_RL:Canada\_28Oct2013\_v2

Se han observado efectos de la secuencia caracterizados por episodios más intensos de neutropenia y estomatitis con el uso combinado de paclitaxel y doxorubicina cuando paclitaxel se administró ANTES que la doxorubicina, y con el empleo de periodos de infusión más prolongados que los recomendados (paclitaxel administrado durante 24 hs; doxorubicina administrada durante 48 hs). Los niveles plasmáticos de la doxorubicina (y su metabolito activo doxorubicinol) pueden aumentar cuando XELTAPIRA y la doxorubicina se utilizan de manera combinada. No obstante, los datos de un estudio que utilizó doxorubicina mediante inyección intravenosa en embolada y paclitaxel mediante infusión durante 3 hs no demostraron efectos de la secuencia en el perfil de toxicidad.

#### Interacciones farmacológicas

La lista de fármacos de esta tabla se basa en informes de casos de interacción medicamentosa o estudios, o posibles interacciones debido a la magnitud y seriedad previstas de la interacción (es decir, las identificadas como contraindicaciones).

**Tabla 3 - Interacciones farmacológicas establecidas o potenciales**

Paclitaxel	Ref.	Efecto	Comentario clínico
Cisplatino	EC	↓ clearance de paclitaxel cuando paclitaxel se administró después del cisplatino	XELTAPIRA debe administrarse antes que el cisplatino cuando se usan de manera combinada.
Cimetidina	EC	Sin efecto	El tratamiento previo con cimetidina no afectó el clearance de paclitaxel.
Ketoconazol, verapamilo, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, tenipósido, etopósido, vincristina, testosterona, 17α-etinilestradiol, ácido retinoico, montelukast, quercetina	T	Se inhibió el metabolismo de paclitaxel a 6α-hidroxi paclitaxel	Se debe tener precaución al administrar XELTAPIRA en forma concomitante con los sustratos, inductores o inhibidores conocidos de las isoenzimas del citocromo P450 CYP2C8 y CYP3A4.
Doxorubicina	T	Episodios de neutropenia y estomatitis más intensos	Los niveles plasmáticos de la doxorubicina (y su metabolito activo doxorubicinol) pueden aumentar cuando XELTAPIRA y la doxorubicina se utilizan de manera combinada.

Leyenda: C = estudio de caso; EC = estudio clínico; T = teórico.

#### Interacciones entre el fármaco y los alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

#### Interacciones entre el fármaco y las plantas medicinales

No se han establecido interacciones con productos a base de hierbas.

#### Interacciones entre el fármaco y las pruebas de laboratorio

No se han establecido interacciones con las pruebas de laboratorio.

#### Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinarias

Puesto que XELTAPIRA contiene etanol anhidro (alcohol puro), se debe considerar la posibilidad de que se produzcan efectos en el SNC y otros efectos.

#### REACCIONES ADVERSAS

##### Resumen de reacciones adversas medicamentosas

La frecuencia y gravedad de los eventos adversos son, en general, similares entre los pacientes que reciben paclitaxel para el tratamiento del carcinoma ovárico, de mama o pulmonar no microcítico. El efecto no deseado significativo más frecuente de paclitaxel fue la supresión de la médula ósea.

LLD\_Arg\_RL:Canada\_28Oct2013\_v2

La neutropenia fue dependiente de la dosis y de la pauta posológica y, en general, fue rápidamente reversible.

La fiebre fue frecuente (12% de todas las tandas de tratamiento). Los episodios infecciosos se produjeron en el 30% de todos los pacientes y el 9% de todas las tandas; estos episodios fueron mortales en el 1% de todos los pacientes, e incluyeron septicemia, neumonía y peritonitis. El 20% de los pacientes presentaron un descenso en el recuento plaquetario por debajo de las 100.000 células/mm<sup>3</sup>, al menos, una vez durante el tratamiento. Se observó anemia (Hb <11 g/dl) en el 78% de todas las pacientes y fue grave (Hb <8 g/dl) en el 16% de los casos. No se observó una relación coherente entre la dosis o pauta y la frecuencia de la anemia.

Se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 20% de todas las tandas y en el 41% de todos los pacientes. Estas reacciones fueron graves en menos del 2% de los pacientes y el 1% de las tandas, y se produjeron, en general, dentro de la primera hora de infusión de paclitaxel. Los síntomas que se observaron con mayor frecuencia durante estas reacciones graves fueron disnea, rubefacción, dolor torácico y taquicardia.

Se produjo hipotensión, durante las primeras tres horas de infusión, en el 12% de todos los pacientes y el 3% de todas las tandas administradas. Se observó neuropatía periférica en el 60% de todos los pacientes (el 3% grave) y en el 52% (el 2% grave) de los pacientes sin neuropatía preexistente. La neuropatía periférica fue la causa de discontinuación del paclitaxel en el 1% de todos los pacientes.

El 60% de todos los pacientes tratados en estudios de agente único presentaron artralgia/mialgia; el 8% presentó síntomas graves. Se observó alopecia en prácticamente todos los pacientes. Se informaron náuseas/vómitos, diarrea y mucositis en el 52%, 38% y 31% de todos los pacientes, respectivamente. Normalmente, estas manifestaciones fueron de leves a moderadas. Entre los pacientes con función hepática basal normal, el 7%, 22% y 19% tuvieron valores elevados de bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST (SGOT), respectivamente.

#### Reacciones adversas medicamentosas en estudios clínicos

*Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy específicas, es posible que los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos no reflejen los índices observados en la práctica, y no se los debe comparar con los índices de los estudios clínicos de otro fármaco. La información de reacciones adversas medicamentosas de estudios clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con el fármaco y obtener índices aproximados.*

Las incidencias de reacciones adversas que figuran en la tabla a continuación se derivaron a partir de diez estudios clínicos en carcinoma de ovario y de mama donde participaron 812 pacientes tratadas con paclitaxel como agente único en dosis de 135-300 mg/m<sup>2</sup>/día y pautas de tres o 24 hs. La tabla también incluye los datos de un subconjunto de 181 pacientes tratadas con la dosis recomendada de 175 mg/m<sup>2</sup> y una pauta de infusión de tres horas.

**Tabla 4 - Incidencias de reacciones adversas de estudios clínicos en carcinoma de ovario y de mama donde participaron pacientes tratadas con paclitaxel como agente único en dosis de 135-300 mg/m<sup>2</sup>/día y pautas de tres o 24 hs.**

	135-300 mg/m <sup>2</sup> % de pacientes N = 812	175 mg/m <sup>2</sup> % de pacientes N = 181
<i>Médula ósea</i>		
Neutropenia <2000/mm <sup>3</sup>	90	87
<500/mm <sup>3</sup>	52	27
Leucopenia <4000/mm <sup>3</sup>	90	86
<1,000/mm <sup>3</sup>	17	4
Trombocitopenia <100.000/mm <sup>3</sup>	20	6
<50.000/mm <sup>3</sup>	7	1
Anemia <11 g/dl	78	62
<8 g/dl	16	6
Infecciones	30	18
Sangrado	14	9
Transfusiones de eritrocitos	25	13

LLD\_Arg\_RL:Canada\_28Oct2013\_v2

Transfusiones de eritrocitos (nivel basal normal)	12	6
Transfusiones de plaquetas	2	0
<b>Reacciones de hipersensibilidad</b>		
Todas	41	40
Graves	2	1
<b>Cardiovasculares</b>		
Bradicardia (primeras tres horas de infusión)	3	3
Hipotensión (primeras tres horas de infusión)	12	11
Eventos graves	1	2
<b>ECG anormal</b>		
Todos los pacientes	23	13
Pacientes con nivel basal normal	14	8
<b>Neuropatía periférica</b>		
Cualquier síntoma	60	64
Síntomas graves	3	4
<b>Mialgia/artralgia</b>		
Cualquier síntoma	60	54
Síntomas graves	8	12
<b>Gastrointestinales</b>		
Náuseas y vómitos	52	44
Diarrea	38	25
Mucositis	31	20
<b>Alopecia</b>	87	93
<b>Hepáticas (pacientes con nivel basal normal)</b>		
Valores elevados de bilirrubina	7	4
Valores elevados de fosfatasa alcalina	22	18
Valores elevados de AST	19	18
<b>Reacciones en el lugar de la inyección</b>	13	4

Se evaluó la seguridad con respecto a un estudio aleatorizado grande de paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> durante 24 hs)/cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) en comparación con ciclofosfamida/cisplatino que incluyó a 410 pacientes (196 que recibían paclitaxel). La combinación de paclitaxel con agentes a base de platino no produjo cambios relevantes desde el punto de vista clínico en el perfil de seguridad del fármaco cuando se usó con la dosis recomendada.

Se recopilaron datos de seguridad de 3121 pacientes en el estudio de Fase III de tratamiento adyuvante contra el carcinoma de mama. El perfil de eventos adversos respecto de los pacientes que recibieron paclitaxel después de ciclofosfamida y doxorubicina coincidió con el observado en el análisis de datos agrupados de 812 pacientes tratados con paclitaxel como agente único en 10 estudios clínicos.

#### **Resumen de los datos de la infusión durante tres horas con una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup>**

Salvo que se indique lo contrario, los siguientes datos de seguridad corresponden a 62 pacientes con cáncer de ovario y 119 pacientes con cáncer de mama tratadas con una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> y una pauta de infusión de tres horas, en estudios clínicos de Fase III. Todas las pacientes recibieron medicación previa para minimizar las reacciones de hipersensibilidad. Los datos de estos estudios clínicos demuestran que paclitaxel administrado con esta dosis y esta pauta es bien tolerado. Los principales efectos adversos relacionados con la dosis y asociados con paclitaxel fueron supresión de la médula ósea y neuropatía periférica. En comparación con las pautas de infusión de 24 hs, la neutropenia fue menos frecuente cuando paclitaxel se administró mediante infusión de tres horas. La neutropenia fue, en general, rápidamente reversible y no empeoró con la exposición acumulada. La frecuencia de los síntomas neurológicos aumenta con la repetición de la exposición. La edad no influyó en ninguna de las toxicidades observadas.

#### **Experiencias adversas por sistema corporal**

Salvo que se indique lo contrario, el siguiente análisis hace referencia a la base de datos de seguridad general de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con paclitaxel como agente único en 10 estudios clínicos. También se describen las toxicidades que se produjeron con mayor gravedad

LLD\_Arg\_RL:Canada\_28Oct2013\_v2

o frecuencia en pacientes con carcinoma de ovario o cáncer de pulmón no microcítico (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) sin tratamiento previo que recibieron paclitaxel combinado con cisplatino o en pacientes con cáncer de mama que recibieron paclitaxel después de doxorubicina/ciclofosfamida en el entorno adyuvante, y que se produjeron con una diferencia que fue significativa desde el punto de vista clínico en estas poblaciones. Asimismo, se informaron eventos poco frecuentes a partir de la experiencia posterior a la comercialización o de otros estudios clínicos. En general, la frecuencia y gravedad de los eventos adversos fueron similares en todos los pacientes que recibieron XELTAPIRA.

#### *Reacciones hematológicas*

El efecto no deseado significativo más frecuente de paclitaxel fue la supresión de la médula ósea. La neutropenia fue dependiente de la dosis y de la pauta posológica y, en general, fue rápidamente reversible. Se produjo neutropenia grave ( $<500$  células/mm<sup>3</sup>) en el 27% de los pacientes tratados con la dosis de 175 mg/m<sup>2</sup>, pero no estuvo asociada con episodios febriles. Sólo el 1% de los pacientes presentaron neutropenia grave durante siete días o más. La neutropenia no fue más frecuente ni grave en los pacientes que recibieron radioterapia previa, ni se vio afectada por la duración del tratamiento o la exposición acumulada.

Cuando paclitaxel se administró a pacientes con carcinoma de ovario con una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup>/3 hs en combinación con cisplatino en comparación con la rama de control de ciclofosfamida más cisplatino, las incidencias de neutropenia grave y neutropenia febril fueron similares en la rama de paclitaxel más cisplatino y en la rama de control.

Cuando paclitaxel se administró en combinación con cisplatino a pacientes con NSCLC avanzado en el estudio del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG), la incidencia de la neutropenia (Grado IV) fue del 74% (paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>/24 hs más cisplatino) y del 65% (paclitaxel 250 mg/m<sup>2</sup>/24 hs más cisplatino y G-CSF) en comparación con el 55% en pacientes que recibieron cisplatino/etopósido. Se observó una cantidad considerablemente menor de casos de neutropenia de Grado IV en los estudios de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) (28%) y CA139-208 (45%) de paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>/3 hs más cisplatino (sin G-CSF).

La fiebre fue frecuente (12% de todas las tandas de tratamiento). Los episodios infecciosos se produjeron en el 30% de todos los pacientes y el 9% de todas las tandas; estos episodios fueron mortales en el 1% de todos los pacientes, e incluyeron septicemia, neumonía y peritonitis. En el estudio de Fase III de segunda línea de tratamiento en cáncer de ovario, se informaron episodios infecciosos en el 20% de los pacientes que recibieron 135 mg/m<sup>2</sup> y el 26% de los pacientes que recibieron 175 mg/m<sup>2</sup> mediante infusión durante 3 hs. Las infecciones urinarias y de las vías respiratorias altas fueron las complicaciones infecciosas informadas con mayor frecuencia. Se recomienda el empleo de tratamiento complementario, incluido G-CSF, en los pacientes que presentaron neutropenia grave (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

El 20% de los pacientes presentaron un descenso en sus recuentos plaquetarios por debajo de las 100.000 células/mm<sup>3</sup>, al menos, una vez durante el tratamiento; el 7% tuvo un recuento plaquetario  $<50.000$  células/mm<sup>3</sup> al momento de su peor nadir. Se informaron episodios de sangrado en el 4% de todas las tandas y el 14% de todos los pacientes, pero la mayoría de los episodios hemorrágicos fueron localizados y la frecuencia de estos eventos no estuvo relacionada con la dosis ni la pauta de paclitaxel. En el estudio de Fase III de segunda línea de tratamiento en cáncer de ovario, se informaron episodios de sangrado en el 10% de las pacientes que recibieron el medicamento del estudio; no obstante, ninguna de las pacientes tratadas con la infusión de tres horas recibió transfusiones de plaquetas. En el estudio de tratamiento adyuvante del carcinoma de mama, la incidencia de trombocitopenia grave y las transfusiones de plaquetas aumentaron con las dosis más altas de doxorubicina.

Se observó anemia (Hb  $<11$  g/dl) en el 78% de todos los pacientes y fue grave (Hb  $<8$  g/dl) en el 16% de los casos. No se observó una relación coherente entre la dosis o pauta y la frecuencia de la anemia. Entre todas las pacientes con un nivel de hemoglobina basal normal, el 69% tuvo anemia durante el estudio, pero solo el 7% tuvo anemia grave. Se requirieron transfusiones de eritrocitos en



el 25% de todas las pacientes y en el 12% de aquellas con niveles basales de hemoglobina normales.

#### *Reacciones de hipersensibilidad (Hypersensitivity Reactions, HSR)*

Todas las pacientes recibieron premedicación antes de paclitaxel (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La frecuencia y gravedad de las HSR no se vieron afectadas por la dosis ni la pauta de administración de paclitaxel. En el estudio de Fase III de segunda línea de tratamiento en cáncer de ovario, la infusión durante tres horas no se asoció a un aumento mayor de las HSR en comparación con la infusión durante 24 hs. Se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 20% de todas las tandas y en el 41% de todos los pacientes. Estas reacciones fueron graves en menos del 2% de las pacientes y en el 1% de las tandas. No se observaron reacciones graves tras la tanda tres y los síntomas graves se produjeron, en general, dentro de la primera hora de infusión de paclitaxel. Los síntomas que se observaron con mayor frecuencia durante estas reacciones graves fueron disnea, rubefacción, dolor torácico y taquicardia.

Las reacciones de hipersensibilidad menores consistieron, mayormente, en rubefacción (28%), erupción (12%), hipotensión (4%), disnea (2%), taquicardia (2%) e hipertensión (1%). La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad permaneció relativamente estable durante todo el período de tratamiento.

#### *Reacciones cardiovasculares*

Se produjo hipotensión, durante las primeras tres horas de infusión, en el 12% de todos los pacientes y el 3% de todas las tandas administradas. Se produjo bradicardia, durante las primeras tres horas de infusión, en el 3% de todos los pacientes y el 1% de todas las tandas. En el estudio de Fase III de segunda línea de tratamiento en cáncer de ovario, ni la dosis ni la pauta tuvieron efecto alguno en la frecuencia de la hipotensión y la bradicardia. Estos cambios en los signos vitales no causaron síntomas en la mayoría de los casos y no requirieron un tratamiento específico ni la discontinuación del tratamiento. El tratamiento con antraciclinas no influyó en la frecuencia de la hipotensión y la bradicardia.

Se produjeron eventos cardiovasculares significativos posiblemente relacionados con paclitaxel como agente único en, aproximadamente, el 1% de todas las pacientes. Estos eventos incluyeron síncope, anomalías del ritmo, hipertensión y trombosis venosa. Una de las pacientes con síncope tratada con paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> durante 24 hs tuvo hipotensión progresiva y murió. Las arritmias incluyeron taquicardia ventricular asintomática, bigeminia y bloqueo AV completo que requirió el reemplazo del marcapasos. La incidencia de los eventos cardiovasculares de Grado III o mayor fue del 13% (paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>/24 hs más cisplatino), del 12% (paclitaxel 250 mg/m<sup>2</sup>/24 hs más cisplatino y G-CSF) y del 6% (paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>/3 hs más cisplatino) cuando paclitaxel seguido de cisplatino se administró a pacientes con NSCLC avanzado; hubo una incidencia similar en las ramas de control sin paclitaxel. El aumento evidente de estos eventos cardiovasculares en los pacientes con NSCLC en comparación con pacientes con cáncer de mama u ovario posiblemente está relacionado con la diferencia en los factores de riesgo cardiovascular entre los pacientes con cáncer de pulmón.

Las anomalías en el electrocardiograma (ECG) fueron frecuentes entre los pacientes en el nivel basal. Habitualmente, las anomalías en el ECG durante el estudio no provocaron síntomas, no fueron limitantes de la dosis y no requirieron intervención. Se observaron anomalías en el ECG en el 23% de todos los pacientes. Entre los pacientes que tenían un ECG normal antes del ingreso en el estudio, el 14% de todos los pacientes presentaron un trazado anormal mientras participaban en el estudio. Las modificaciones del ECG informadas con mayor frecuencia fueron repolarización anormal no específica, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal y extrasístole. Entre los pacientes con ECG normal en el nivel basal, el tratamiento previo con antraciclinas no influyó en la frecuencia de las anomalías del ECG.

Se informaron casos de infarto de miocardio en raras ocasiones. Normalmente, se informó insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que habían recibido otros antineoplásicos; particularmente, antraciclinas (ver REACCIONES ADVERSAS).

#### *Reacciones neurológicas*

LLD\_Arg\_RL:Canada\_28Oct2013\_v2

La frecuencia y gravedad de las manifestaciones neurológicas se vieron influenciadas por el tratamiento previo y concomitante con cisplatino. En general, la frecuencia y gravedad de las manifestaciones neurológicas fueron dependientes de la dosis en los pacientes que recibían paclitaxel como agente único. Se observó neuropatía periférica en el 60% de todos los pacientes (el 3% grave) y en el 52% (el 2% grave) de los pacientes sin neuropatía preexistente.

La frecuencia de la neuropatía periférica aumentó con la acumulación de la dosis. Se observaron síntomas neurológicos en el 27% de los pacientes tras la primera tanda de tratamiento, y en el 34-51% entre las tandas dos y 10. La neuropatía periférica fue la causa de discontinuación del paclitaxel en el 1% de todos los pacientes. Por lo general, los síntomas sensoriales mejoraron o se resolvieron en el término de varios meses después de la discontinuación de XELTAPIRA. La incidencia de los síntomas neurológicos no aumentó en el subconjunto de pacientes previamente tratados con cisplatino. Las neuropatías preexistentes provocadas por tratamientos anteriores no constituyen una contraindicación para el tratamiento con paclitaxel. En el estudio de primera línea de tratamiento contra el carcinoma de ovario de Intergroup, el régimen con paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> mediante infusión durante 3 hs seguido de cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> dio lugar a una mayor incidencia y gravedad en cuanto a las neurotoxicidades (informadas como eventos neuromotores o neurosensoriales) que el régimen que contenía ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> seguida de cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, un 87% (el 21% graves) en comparación con un 52% (el 2% graves), respectivamente. En el estudio de primera línea de tratamiento contra el carcinoma de ovario de GOG, el régimen con paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> durante 24 hs) seguido de cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) dio lugar a una incidencia de las neurotoxicidades (informadas como neuropatía periférica) similar a la del régimen que contenía ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> seguida de cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, un 25% (el 3% graves) en comparación con un 20% (el 0% graves), respectivamente. La comparación de las neurotoxicidades entre los estudios de Intergroup y GOG sugiere que cuando paclitaxel se administra en combinación con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, la incidencia de la neurotoxicidad grave es más frecuente con una dosis de paclitaxel de 175 mg/m<sup>2</sup> administrada mediante infusión durante 3 hs (21%) que con una dosis de 135 mg/m<sup>2</sup> administrada mediante infusión durante 24 hs (3%). En pacientes con NSCLC, la administración de paclitaxel seguido de cisplatino dio lugar a una mayor incidencia de neurotoxicidad grave en comparación con la incidencia en pacientes con cáncer de ovario o mama tratadas con paclitaxel como agente único. Se observaron síntomas neurosensoriales graves en el 13% de los pacientes con NSCLC que recibían paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> mediante infusión durante 24 hs seguido de cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> y el 8% de los pacientes con NSCLC que recibían cisplatino/etopósido.

#### *Artralgia/mialgia*

No hubo una relación coherente entre la dosis o la pauta de paclitaxel y la frecuencia o gravedad de la artralgia/mialgia. El 60% de todos los pacientes tratados en estudios de agente único presentaron artralgia/mialgia; el 8% presentó síntomas graves. En general, los síntomas fueron transitorios, se produjeron dos o tres días después de la administración de paclitaxel, y se resolvieron en pocos días. La frecuencia y gravedad de los síntomas musculoesqueléticos permanecieron iguales durante todo el período de tratamiento.

#### *Alopecia*

Se observó alopecia en prácticamente todos los pacientes.

#### *Reacciones gastrointestinales*

Se informaron náuseas/vómitos, diarrea y mucositis en el 52%, 38% y 31% de todos los pacientes, respectivamente. Normalmente, estas manifestaciones fueron de leves a moderadas. La mucositis fue dependiente de la pauta y se produjo con mayor frecuencia con la infusión durante 24 hs que con la infusión durante 3 hs.

En el estudio de primera línea en carcinoma de ovario de Fase III, la incidencia de las náuseas y vómitos cuando paclitaxel se administró en combinación con cisplatino fue mayor en comparación con la base de datos de paclitaxel como agente único en el carcinoma de ovario y mama. En el

mismo estudio, se informó diarrea de cualquier grado con mayor frecuencia (16%) en comparación con la rama de control (8%) ( $p = 0.008$ ), pero no hubo diferencias en el caso de diarrea grave.

#### *Reacciones hepáticas*

No se observó ninguna relación entre las anomalías de la función hepática y la dosis o pauta de administración de paclitaxel. Entre los pacientes con función hepática basal normal, el 7%, 22% y 19% tuvieron valores elevados de bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST (SGOT), respectivamente. No hay indicios de que paclitaxel administrado mediante infusión durante 3 hs a pacientes con función hepática levemente anormal provoque la exacerbación de la función hepática anormal. La exposición prolongada a paclitaxel no se asoció a una toxicidad hepática acumulada.

#### *Reacciones en el lugar de la inyección*

Las reacciones en el lugar de la inyección, incluidas reacciones secundarias a extravasación, fueron normalmente leves y consistieron en eritema, dolor con la palpación, cambio de la coloración de la piel o inflamación en el lugar de la inyección. Estas reacciones se observaron con mayor frecuencia con la infusión durante 24 hs que con la infusión durante 3 hs.

Actualmente, no se dispone de un tratamiento específico para las reacciones de extravasación. Ante la posibilidad de que se produzca extravasación, se recomienda controlar atentamente el lugar de la infusión para detectar posibles infiltraciones durante la administración del fármaco.

#### *Otras*

Se han observado cambios cutáneos transitorios debido a reacciones de hipersensibilidad relacionadas con paclitaxel, pero no hubo otras toxicidades cutáneas que se asocien de manera significativa a la administración de paclitaxel. Los cambios en las uñas (cambios en la pigmentación o coloración del lecho ungueal) fueron poco frecuentes (2%). Se informó edema en el 21% de todos los pacientes (el 17% de aquellos sin edema basal); sólo el 1% tuvo edema grave, y ninguno de estos pacientes requirió la discontinuación del tratamiento. Con mayor frecuencia, el edema fue focal y estuvo relacionado con la enfermedad. Se observó edema en el 5% de todas las tandas en pacientes con nivel basal normal y esto no aumentó con el tiempo en el estudio.

En el estudio de Fase III de paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> durante 24 hs en combinación con cisplatino como primera línea de tratamiento contra el cáncer de ovario, se informó astenia en el 17% de los pacientes, un valor significativamente mayor que la incidencia del 10% observada en la rama de control de ciclofosfamida/cisplatino.

#### **Reacciones adversas medicamentosas en estudios clínicos menos frecuentes (<1%)**

**Cardiovasculares:** Se informaron casos de infarto de miocardio en raras ocasiones.

**Gastrointestinales:** Se registraron informes poco frecuentes de enterocolitis neutropénica (tiflitis), a pesar de la administración concomitante de G-CSF, en pacientes tratados con paclitaxel solo y combinado con otros antineoplásicos.

**Reacciones en el lugar de la inyección:** En raras ocasiones, se informó la reaparición de reacciones cutáneas en un lugar de extravasación previa tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente, es decir "reacción de reminiscencia" (*recall*).

**Neurológicas:** Además de la neuropatía periférica, los eventos neurológicos serios tras la administración de paclitaxel fueron poco frecuentes (<1%) e incluyeron convulsiones tonicoclónicas generalizadas, ataxia y encefalopatía.

**Respiratorias:** Se recibieron informes poco frecuentes de neumonitis por radiación en pacientes que recibían radioterapia concomitante.

#### **Reacciones adversas medicamentosas después de la comercialización**

**Cardiovasculares:** Se recibieron informes poco frecuentes de fibrilación auricular y taquicardia supraventricular como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel.

**Gastrointestinales:** Se recibieron informes poco frecuentes de obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica y deshidratación como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel.

LLD\_Arg\_RL:Canada\_28Oct2013\_v2

**Hepáticas:** Se recibieron informes poco frecuentes de necrosis hepática y encefalopatía que produjo la muerte como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel.

**Reacciones de hipersensibilidad (HSR):** Se recibieron informes poco frecuentes de escalofríos e informes de dolor asociado con reacciones de hipersensibilidad como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel.

**Reacciones en el lugar de la inyección:** Se han recibido informes poco frecuentes de eventos graves, como flebitis, celulitis, induración, exfoliación cutánea, necrosis y fibrosis, como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel. En algunos casos, el inicio de la reacción en el lugar de la inyección se produjo durante la infusión prolongada o demoró entre una semana y diez días.

**Neurológicas:** Se recibieron informes poco frecuentes de neuropatía que produjo íleo paralítico y neuropatía motora que produjo debilidad distal menor como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel. También se informaron alteraciones del nervio óptico y/o de la vista (escotoma centelleante), particularmente en pacientes que recibieron dosis más altas que las recomendadas. En general, estos efectos fueron reversibles. No obstante, informes poco frecuentes de la bibliografía de potenciales provocados visuales anormales sugieren un daño persistente al nervio óptico. Se han recibido informes posteriores a la comercialización de ototoxicidad (hipoacusia y acúfenos).

**Oftalmológicas:** Se han informado casos de disminución de la agudeza visual debido a edema macular cistoide (EMC) durante el tratamiento con paclitaxel (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). De acuerdo con varios casos de la bibliografía, la asociación entre el EMC y paclitaxel se considera razonablemente bien establecida. Las características específicas de esta entidad clínica incluyen la ausencia de permeabilidad vascular sin otros factores precipitantes, y una interrupción de la exposición positiva en la mayoría de los casos.

**Respiratorias:** Se recibieron informes poco frecuentes de neumonía, fibrosis pulmonar y embolia pulmonar como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel.

**Otras:** Se recibieron informes poco frecuentes de alteraciones de la piel relacionadas con la activación de los efectos de la radiación (*recall*), así como informes de erupción maculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel. Se recibieron informes de astenia y malestar general como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel.

#### **SOBREDOSIS**

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de paclitaxel. Las principales complicaciones previstas de la sobredosis consisten en supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis. Las sobredosis en pacientes pediátricos pueden estar asociadas a la toxicidad aguda por etanol (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4 658-7777

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 25°C. Proteger de la luz. No congelar.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

#### **PRESENTACION**

XELTAPIRA 30 mg/5 ml se presenta en envases que contienen 1 frasco ampolla.

XELTAPIRA 100 mg/16,7 ml se presenta en envases que contienen 1 frasco ampolla.

XELTAPIRA 300 mg/50 ml se presenta en envases que contienen 1 frasco ampolla.

LLD\_Arg\_RL:Canada\_28Oct2013\_v2

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° .....

Elaborado por: Hospira Australia Pty Ltd., Mulgrave, Victoria, Australia.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 28/Oct/2013

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000



Pfizer S.R.L.

CUIT 30503518518

Gerencia

LLD\_Arg\_RL:Canada\_28Oct2013\_v2



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULOS**

**Envase primario: Etiqueta**

XELTAPIRA  
PACLITAXEL  
30 mg/5 ml  
(6 mg/ml)

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

LOTE:

VENCIMIENTO:

Certificado N° ...

Pfizer SRL

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULOS**

**Envase primario: Etiqueta**

XELTAPIRA  
PACLITAXEL  
100 mg/16,7 ml  
(6 mg/ml)

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

LOTE:

VENCIMIENTO:

Certificado N°...

Pfizer SRL

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULOS**

**Envase primario: Etiqueta**

XELTAPIRA  
PACLITAXEL  
300 mg/50 ml  
(6 mg/ml)

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

LOTE:

VENCIMIENTO:

Certificado N°...

Pfizer SRL

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**PROYECTO DE ROTULOS**

**Envase secundario**

XELTAPIRA  
PACLITAXEL  
30 mg/5 ml  
(6 mg/ml)

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Australiana

**COMPOSICION**

Cada ml contiene: Paclitaxel 6 mg.

Excipientes: Aceite de ricino polietoxilado 527 mg, Ácido cítrico anhidro 2 mg, Etanol anhidro c.s.p. 1 ml.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION:** Ver prospecto adjunto

**VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Intravenosa

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 25°C. Proteger de la luz. No congelar.

**PRESENTACIÓN:** Envases con un frasco ampolla con 30 mg/5 ml.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Elaborado por: Hospira Australia Pty Ltd., Mulgrave, Victoria, Australia.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULOS**

**Envase secundario**

XELTAPIRA  
PACLITAXEL  
100 mg/16,7 ml  
(6 mg/ml)

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Australiana

**COMPOSICION**

Cada ml contiene: Paclitaxel 6 mg.

Excipientes: Aceite de ricino polietoxilado 527 mg, Ácido cítrico anhidro 2 mg, Etanol anhidro c.s.p. 1 ml.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION:** Ver prospecto adjunto

**VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Intravenosa

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 25°C. Proteger de la luz. No congelar.

**PRESENTACIÓN:** Envases con un frasco ampolla con 100 mg/16,7 ml.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Elaborado por: Hospira Australia Pty Ltd., Mulgrave, Victoria, Australia.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULOS**

**Envase secundario**

XELTAPIRA  
PACLITAXEL  
300 mg/50 ml  
(6 mg/ml)

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Australiana

**COMPOSICION**

Cada ml contiene: Paclitaxel 6 mg.

Excipientes: Aceite de ricino polietoxilado 527 mg, Ácido cítrico anhidro 2 mg, Etanol anhidro c.s.p. 1 ml.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION:** Ver prospecto adjunto

**VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Intravenosa

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 25°C. Proteger de la luz. No congelar.

**PRESENTACIÓN:** Envases con un frasco ampolla con 300 mg/50 ml.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Elaborado por: Hospira Australia Pty Ltd., Mulgrave, Victoria, Australia.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Buenos Aires, 23 DE AGOSTO DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 8640**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58793**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: PFIZER SRL

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6469

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: XELTAPIRA

Nombre Genérico (IFA/s): PACLITAXEL

Concentración: 6 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

PACLITAXEL 6 mg/ml

**Excipiente (s)**

ACIDO CITRICO ANHIDRO 2 mg/ml

ETANOL ANHIDRO 1 ml

ACEITE DE RICINO POLIETOXILADO 527 mg/ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA CON 30 MG/5 ML

1 FRASCO AMPOLLA CON 100 MG/16,7 ML

1 FRASCO AMPOLLA CON 300 MG/50 ML

Contenido por envase secundario: ESTUCHE QUE CONTIENE 1 FRASCO AMPOLLA CON 30 MG/5ML

ESTUCHE QUE CONTIENE 1 FRASCO AMPOLLA CON 100 MG/16.7 ML

ESTUCHE QUE CONTIENE 1 FRASCO AMPOLLA CON 300 MG/50 ML

Presentaciones: 1, 1, 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 25°C. PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01CD01

Acción terapéutica: Agente antineoplásico

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: XELTAPIRA, solo o en combinación, está indicado para: • El tratamiento del carcinoma de ovario, mama o pulmón. Carcinoma ovárico • Primera línea de tratamiento en combinación con otros antineoplásicos. • Segunda línea de tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras el fracaso del tratamiento estándar. Carcinoma de mama • Tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos, administrado de manera secuencial respecto del tratamiento combinado estándar. En el estudio clínico, hubo un efecto favorable general sobre la sobrevida sin enfermedad y general en la población total de pacientes con tumores con receptores positivos y negativos, pero el beneficio se demostró de manera específica a partir de los datos disponibles (mediana de seguimiento de 30 meses) de pacientes cuyos tumores tenían receptores negativos de estrógeno y progesterona, exclusivamente. • Segunda línea de tratamiento del carcinoma metastásico de mama tras el fracaso del tratamiento estándar. Carcinoma pulmonar • Primera línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HOSPIRA AUSTRALIA PTY LTD.	1 LEXIA PLACE, MULGRAVE, VICTORIA		AUSTRALIA (AUSTRALIA)

##### b) Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HOSPIRA AUSTRALIA PTY LTD	1 LEXIA PLACE, MULGRAVE, VICTORIA		AUSTRALIA (AUSTRALIA)

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HOSPIRA AUSTRALIA PTY LTD	1 LEXIA PLACE, MULGRAVE, VICTORIA		AUSTRALIA (AUSTRALIA)

**d)Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER SRL	7321/17	CARLOS BERG 3635/50/69/71 EDIFICIO 1	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: AUSTRALIA (AUSTRALIA)

País de origen: AUSTRALIA (AUSTRALIA)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000357-17-3

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA