



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° **16771**

BUENOS AIRES, **20 FEB 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011137-14-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PACLITAXEL IMA / PACLITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PACLITAXEL 30 mg - 100 mg - 150 mg - 300 mg, aprobada por Certificado N° 49.765.

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

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

102 |



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 19.677

Que a fojas 398 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada PACLITAXEL IMA / PACLITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PACLITAXEL 30 mg - 100 mg - 150 mg - 300 mg, aprobada por Certificado N° 49.765 y Disposición N° 4016/01, propiedad de la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 356 a 379, para los rótulos, de fojas 380 a 397, para la información para el paciente y de fojas 320 a 355, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4016/01, los rótulos autorizados por las fojas 356 a 357, 362 a 363, 368 a 369 y 374 a 375, los prospectos autorizados por las fojas 320 a 331 y la información para el paciente autorizada por las fojas 380 a 385,

MMA



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 1677

de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.765 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.


ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011137-14-2

DISPOSICIÓN N°

1677

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**1.677**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.765 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PACLITAXEL IMA / PACLITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PACLITAXEL 30 mg - 100 mg - 150 mg - 300 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4016/01.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012198-99-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4016/01.	Rótulos de fs. 356 a 379, corresponde desglosar fs. 356 a 357, 362 a 363, 368 a 369 y 374 a 375. Prospectos de fs. 320 a 355, corresponde desglosar de fs. 320 a 331. Información para el paciente de fs. 380 a 397, corresponde desglosar de fs. 380 a 385.

MOA. 1



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización N° 49.765 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

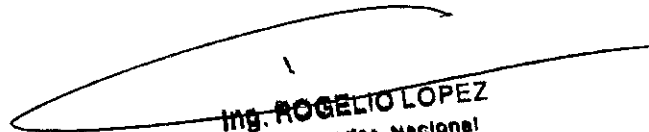
20 FEB 2015

Expediente N° 1-0047-0000-011137-14-2

DISPOSICIÓN N°

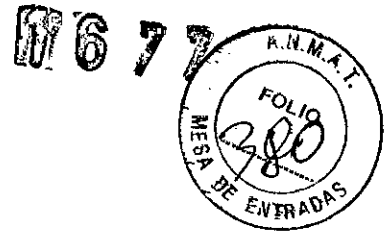
1677

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

hca

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
PACLITAXEL IMA



20 FEB 2015

PACLITAXEL 30 mg
PACLITAXEL 100 mg
PACLITAXEL 150 mg
PACLITAXEL 300 mg
Solución inyectable
Industria Argentina

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. QUÉ ES PACLITAXEL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

Paclitaxel se utiliza para tratar:

Cáncer de ovario

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

Cáncer de mama

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

Cáncer de pulmón no microcítico avanzado

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive letter 'O' followed by a flourish.

IMA

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

9877



Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA

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

2. ANTES DE USAR PACLITAXEL

No use Paclitaxel

- si es alérgico** (hipersensible) a paclitaxel o a cualquiera de los demás componentes de paclitaxel especialmente aceite de ricino polioxiethylado (ricinoleato de macrogolglicerol).
- si está en periodo de lactancia.**
- si tiene unos niveles de glóbulos blancos muy bajos** (recuento basal de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$; su médico le informará sobre este aspecto). Su médico le extraerá sangre para comprobarlo.
- si padece una infección grave y no controlada** y paclitaxel se utiliza **para tratar el sarcoma de Kaposi.**

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

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

Tenga especial cuidado con paclitaxel

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

- si experimenta **reacciones alérgicas graves** (por ejemplo, dificultad para respirar, falta de aliento, opresión en el pecho, bajada de la tensión arterial, mareo, sensación de mareo, reacciones cutáneas como exantema o inflamación).
- si tiene **fiebre, escalofríos intensos, dolor de garganta o úlceras bucales** (signos de supresión de la médula ósea).
- si experimenta **entumecimiento, hormigueo, sensaciones punzantes en la piel, sensibilidad al tacto o debilidad en brazos y piernas** (signos de neuropatía periférica); puede ser necesaria una reducción de la dosis de paclitaxel.
- si tiene **problemas hepáticos graves**; en este caso, no se recomienda el uso de paclitaxel.
- si tiene **trastornos de la conducción cardíaca.**
- si desarrolla **diarrea grave o persistente**, con fiebre y dolor de estómago, durante el tratamiento con paclitaxel o inmediatamente después de su administración. Podría tener inflamación del colon (colitis pseudomembranosa).
- si ha recibido **anteriormente radioterapia en el pecho** (dado que puede aumentar el riesgo de inflamación pulmonar).
- si tiene llagas en la boca o enrojecimiento (signos de mucositis) y está siendo tratado de **sarcoma de Kaposi**. Puede que necesite una dosis menor.

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

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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, ya que paclitaxel o los otros medicamentos podrían no actuar como debieran, o usted puede ser más propenso a experimentar un efecto adverso.

10/11

1677



La interacción significa que los distintos medicamentos pueden influirse entre sí. Si utiliza paclitaxel junto con los siguientes medicamentos puede producirse interacción, y por tanto su médico debe saber que los está tomando:

- **cisplatino** (para tratar el cáncer): Paclitaxel debe administrarse antes que cisplatino. Puede ser necesario controlar su función renal con mayor frecuencia.
- **doxorubicina** (para tratar el cáncer): Paclitaxel debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina, para evitar concentraciones altas de doxorubicina en su organismo.
- efavirenz, nevirapina, ritonavir, nelfinavir u otros inhibidores de la proteasa, que **son tratamientos para el VIH**. Puede ser necesario ajustar la dosis de paclitaxel.
- eritromicina, un **antibiótico**; fluoxetina, un **antidepresivo**; o gemfibrozilo, utilizado para reducir los niveles de colesterol. Puede ser necesario reducir la dosis de paclitaxel.
- rifampicina, un **antibiótico utilizado para la tuberculosis**. Puede ser necesario aumentar la dosis de paclitaxel.
- carbamazepina, fenitoína o fenobarbital, utilizados para la **epilepsia**.

Uso de paclitaxel con los alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

Antes de recibir tratamiento con paclitaxel, informe a su médico si está embarazada o cree que puede estarlo. Si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada, **utilice un método anticonceptivo seguro y eficaz** durante el tratamiento. Paclitaxel no debe usarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Los varones y las mujeres en edad fértil, y/o sus parejas, deberán utilizar métodos anticonceptivos durante al menos los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con paclitaxel. Los pacientes varones deberán solicitar información sobre la crioconservación de espermatozoides antes del tratamiento con paclitaxel, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible.

Si está en periodo de lactancia, informe a su médico. Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de causar daños en el lactante, interrumpa la lactancia si está recibiendo paclitaxel. No reanude la lactancia hasta que su médico se lo indique.

Conducción y uso de máquinas

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

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

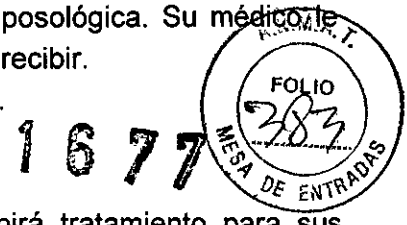
3. CÓMO USAR PACLITAXEL

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

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

M.A.A.

•Paclitaxel deberá administrarse siempre en una vena durante un periodo de 3 a 24 horas. Por lo general, se administra cada 2 o 3 semanas, salvo que su médico indique otra pauta posológica. Su médico le informará del número de ciclos de tratamiento con paclitaxel que usted necesita recibir. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.



Si recibe más paclitaxel del que debiera:

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

Si olvidó usar paclitaxel

Si cree que no ha recibido una dosis, informe a su médico o enfermera.

No se le administrará una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con paclitaxel:

Su médico decidirá cuando interrumpir el tratamiento con paclitaxel.

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

4.POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Si considera que sufre algún signo de reacción alérgica, informe inmediatamente a su médico. Puede experimentar uno o más de los signos siguientes:

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

Todos ellos pueden ser signos de efectos adversos graves.

Informe a su médico inmediatamente:

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

Efectos adversos muy frecuentes

Es probable que afecten a más de 10 de cada 100 pacientes.

- Reacciones alérgicas leves, como enrojecimiento (rubefacción), erupción (exantema), picor (prurito)
- Infecciones: principalmente infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones urinarias
- Falta de aliento
- Dolor de garganta o úlceras en la boca, llagas en la boca y enrojecimiento, diarrea, malestar (náuseas, vómitos)
- Caída del cabello
- Dolor en los músculos, calambres, dolor en las articulaciones
- Fiebre, escalofríos intensos, cefalea, mareo, cansancio, palidez, sangrado, hematomas más frecuentes de lo normal
- Entumecimiento, hormigueo o debilidad en brazos y piernas (síntomas todos ellos de neuropatía periférica)
- Las pruebas analíticas pueden mostrar: disminución de las plaquetas, los glóbulos blancos o los glóbulos rojos, presión arterial baja

Efectos adversos frecuentes

hm



Es probable que afecten a 10 de cada 100 pacientes.

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

Efectos adversos poco frecuentes

Es probable que afecten a 10 de cada 1000 pacientes.

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

Efectos adversos raros

Es probable que afecten a 10 de cada 10.000 pacientes.

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

Efectos adversos muy raros

Es probable que afecten a 10 de cada 100.000 pacientes.

- Ritmo cardíaco rápido e irregular (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular)
- Trastorno súbito en las células hematopoyéticas (leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico)
- Alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotoma centelleante)
- Pérdida de audición (ototoxicidad), ruidos en los oídos (acúfenos), vértigo
- Tos
- Coágulo en un vaso sanguíneo del abdomen y el intestino (trombosis mesentérica), inflamación del colon, en ocasiones con diarrea grave persistente (colitis pseudomembranosa, colitis neutropénica), retención de líquido en el abdomen (ascitis), inflamación del esófago (esofagitis), estreñimiento
- Reacciones graves de hipersensibilidad, como fiebre, enrojecimiento de la piel, dolor en articulaciones y/o inflamación ocular (síndrome de Stevens-Johnson), exfoliación local de la piel (necrólisis epidérmica), enrojecimiento con manchas rojas (exudativas) irregulares (eritema multiforme), inflamación de la piel, con ampollas y descamación (dermatitis exfoliativa), urticaria, onicólisis (los pacientes en tratamiento deben llevar protección solar en manos y pies)
- Pérdida de apetito (anorexia)

109

- 1677
- Reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales con shock (reacciones anafilácticas)
 - Alteraciones de la función hepática (necrosis hepática, encefalopatía hepática [ambas con casos notificados de desenlace mortal])
 - Estado de confusión



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

5. CONSERVACIÓN DE PACLITAXEL

Conservar entre 2 °C y 8 °C en heladera.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

La congelación no afecta negativamente a los viales sin abrir.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N°: 49.765

Fecha de la última revisión: Diciembre 2014

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

2014

**PROYECTO DE ETIQUETA
PACLITAXEL IMA**



PACLITAXEL IMA
PACLITAXEL 300 mg
Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Paclitaxel 300 mg, excipientes: aceite de castor polioxetilado; alcohol deshidratado

Conservación: Entre 2 °C y 8 °C, protegido de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 49.765

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Alejandra I. Fernandes – M.N: 12.674

Lote:

Venc:

IMA

0677



**PROYECTO DE ESTUCHE
PACLITAXEL IMA**

PACLITAXEL IMA
PACLITAXEL 300 mg
Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Paclitaxel 300 mg.
Excipientes: aceite de castor polioxetilado; alcohol deshidratado
Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: Entre 2 °C y 8 °C en heladera. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 49.765

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:
Venc:

Nota: este proyecto de estuche se repetirá en los envases de 2, 3, 4, 5 y 10 frascos ampolla

IMA

**PROYECTO DE ETIQUETA
PACLITAXEL IMA**

1677



PACLITAXEL IMA
PACLITAXEL 150 mg
Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Paclitaxel 150 mg, excipientes: aceite de castor polioxetilado; alcohol deshidratado

Conservación: Entre 2 °C y 8 °C, protegido de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 49.765

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Alejandra I. Fernandes – M.N: 12.674

Lote:

Venc:

1677



**PROYECTO DE ESTUCHE
PACLITAXEL IMA**

PACLITAXEL IMA
PACLITAXEL 150 mg
Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Paclitaxel 150 mg.
Excipientes: aceite de castor polioxetilado; alcohol deshidratado

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: Entre 2 °C y 8 °C en heladera. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 49.765

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:
Venc:

Nota: este proyecto de estuche se repetirá en los envases de 2, 3, 4, 5 y 10 frascos ampolla

IMA

1677

**PROYECTO DE ETIQUETA
PACLITAXEL IMA**



PACLITAXEL IMA
PACLITAXEL 100 mg
Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Composición:

Paclitaxel 100 mg, excipientes: aceite de castor polioxetilado; alcohol deshidratado
Conservación: Entre 2 °C y 8 °C, protegido de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 49.765

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Alejandra I. Fernandes – M.N: 12.674

Lote:

Venc:

13

1677



**PROYECTO DE ESTUCHE
PACLITAXEL IMA**

PACLITAXEL IMA
PACLITAXEL 100 mg
Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Paclitaxel 100 mg.
Excipientes: aceite de castor polioxietilado; alcohol deshidratado

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: Entre 2 °C y 8 °C en heladera. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 49.765

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:
Venc:

Nota: este proyecto de estuche se repetirá en los envases de 2, 3, 4, 5 y 10 frascos ampolla

IMA

1677



**PROYECTO DE ETIQUETA
PACLITAXEL IMA**

PACLITAXEL IMA
PACLITAXEL 30 mg
Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Composición:

Paclitaxel 30 mg, excipientes: aceite de castor polioxetilado; alcohol deshidratado

Conservación: Entre 2 °C y 8 °C, protegido de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 49.765

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Dirección Técnica: Alejandra I. Fernandes – M.N: 12.674

Lote:

Venc:

MA

**PROYECTO DE ESTUCHE
PACLITAXEL IMA**

16



PACLITAXEL IMA
PACLITAXEL 30 mg
Solución inyectable
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:
Paclitaxel 30 mg.
Excipientes: aceite de castor polioxietilado; alcohol deshidratado

Contenido: 1 frasco ampolla

Conservación: Entre 2 °C y 8 °C protegido de la luz.

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 49.765

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:

Venc:

Nota: este proyecto de estuche se repetirá en los envases de 2, 3, 4, 5 y 10 frascos ampolla

IMA

**PROYECTO DE PROSPECTO
PACLITAXEL IMA**

**PACLITAXEL IMA
PACLITAXEL 30 mg
PACLITAXEL 100 mg
PACLITAXEL 150 mg
PACLITAXEL 300 mg**

Solución inyectable
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada mL de concentrado para solución para perfusión contiene 6 mg de paclitaxel.
Un vial de 5 mL contiene 30 mg de paclitaxel.
Un vial de 16,7 mL contiene 100 mg de paclitaxel.
Un vial de 25 mL contiene 150 mg de paclitaxel.
Un vial de 50 mL contiene 300 mg de paclitaxel

Excipientes: aceite de castor polioxietilado; alcohol deshidratado

INDICACIONES

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

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

Carcinoma de mama: en el tratamiento adyuvante, el paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos tras el tratamiento con antraciclina y ciclofosfamida (AC). El tratamiento adyuvante con paclitaxel debe considerarse como una alternativa a la prolongación del tratamiento con AC.

El paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, ya sea en combinación con antraciclina, en pacientes para las que sea adecuado el tratamiento con antraciclina, o en combinación con trastuzumab, en pacientes con sobreexpresión de HER-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) de nivel 3+, determinada por inmunohistoquímica, y para quienes no sea adecuado el tratamiento con antraciclina).

Como único agente, el paclitaxel está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de mama en pacientes que no sean candidatas o en las que haya fracasado un tratamiento estándar con antraciclina.

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado: El paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en

1677



pacientes que no sean candidatos a radioterapia o cirugía potencialmente curativa.

Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA: el paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de Kaposi (SK) avanzado asociado al SIDA en los que haya fracasado un tratamiento de antraciclina liposomal previo.

Los datos de eficacia que apoyan esta indicación son limitados.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El paclitaxel solo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo cualificado, en unidades especializadas en la administración de agentes citotóxicos.

Todos los pacientes deben haber sido premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H₂ antes de recibir el concentrado para solución para perfusión de paclitaxel 6 mg/ml, p. ej.

Medicamento	Dosis	Administración previa al paclitaxel
dexametasona	20 mg oral* o IV	Para la administración oral: aproximadamente 12 y 6 horas; o bien, para la administración IV: 30 a 60 min
difenhidramina**	50 mg IV	30 a 60 min
cimetidina o ranitidina	300 mg IV 50 mg IV	30 a 60 min

*8–20 mg en pacientes con SK

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

Adultos y personas de edad avanzada

La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en

El paclitaxel debe administrarse por vía intravenosa a través de un filtro en línea con una membrana microporosa $\leq 0.22 \mu\text{m}$.

Quimioterapia de primera línea para el cáncer de ovario: aunque se están investigando otros regímenes posológicos, se recomienda utilizar un régimen combinado de paclitaxel y cisplatino. En función de la duración de la perfusión, se recomiendan dos dosis de paclitaxel: paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de cisplatino a una dosis de 75 mg/m² cada tres semanas, o paclitaxel 135 mg/m², en perfusión durante 24 horas, seguido de cisplatino 75 mg/m², con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro.

Quimioterapia de segunda línea para el cáncer de ovario: la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrada durante un periodo de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro.

Quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama: la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrada durante un periodo de 3 horas cada 3 semanas durante cuatro ciclos, seguidos de un tratamiento de AC.

Quimioterapia de primera línea para el cáncer de mama: cuando se utiliza en combinación con doxorubicina (50 mg/m²), el paclitaxel debe administrarse 24 horas

MCA

1677



después de la doxorubicina. La dosis recomendada de paclitaxel es de 220 mg/m², administrada por vía intravenosa durante un periodo de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro. Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrada por vía intravenosa durante un periodo de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro. La perfusión de paclitaxel puede iniciarse al día siguiente a la primera dosis de trastuzumab o inmediatamente después de las siguientes dosis de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Quimioterapia de segunda línea para el cáncer de mama: la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrada durante un periodo de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro.

Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado: la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrada durante un periodo de 3 horas y seguida de cisplatino 80 mg/m², con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro.

Tratamiento del SK asociado al SIDA: la dosis recomendada de paclitaxel es de 100 mg/m², administrada en perfusión intravenosa durante 3 horas cada 2 semanas.

Las dosis siguientes de paclitaxel deben administrarse de acuerdo a la tolerancia de cada paciente.

El paclitaxel no debe volver a administrarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ para los pacientes con SK) y el recuento de plaquetas sea $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ para los pacientes con SK). Para los pacientes que presenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ durante una semana o más) o neuropatía periférica grave debe reducirse la dosis un 20% en los siguientes ciclos (un 25% para los pacientes con SK).

Pacientes con insuficiencia hepática: no se dispone de datos adecuados para recomendar la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Uso pediátrico: no se recomienda el uso de paclitaxel en niños y adolescentes (menores de 18 años) debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Reconstitución

Manipulación: al igual que ocurre con todos los agentes antineoplásicos, debe tenerse cuidado al manipular el paclitaxel. La dilución debe llevarse a cabo en condiciones asépticas, en una zona designada y por personal con la formación adecuada. Deben utilizarse guantes protectores adecuados. Se deben tomar las precauciones necesarias para evitar el contacto con la piel y las membranas mucosas. En caso de contacto con la piel, lavar la zona afectada con agua y jabón. Tras la exposición tópica, se ha observado hormigueo, ardor y enrojecimiento. En caso de contacto con las membranas mucosas, lavarlas exhaustivamente con agua. Tras la inhalación, se ha descrito disnea, dolor torácico, ardor de garganta y náuseas. Si se refrigeran los viales sin abrir, puede formarse un precipitado que vuelve a disolverse con poca o ninguna agitación al alcanzar la temperatura ambiente. Esto no afecta a la calidad del producto. Si la solución permanece turbia o se observa un precipitado insoluble, se debe desechar el vial. Tras varias punciones con aguja y extracciones del producto, los viales mantienen su estabilidad microbiana, química y física durante un máximo de 28 días a 25 °C. Otros tiempos y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario. No debe utilizarse un dispositivo de aguja

102



para dispensación de sustancias químicas ni dispositivos con púas similares, ya que pueden hacer que el tapón del vial se colapse y se pierda la integridad estéril.

Preparación para la administración intravenosa: antes de la perfusión, el concentrado para solución para perfusión de paclitaxel debe diluirse empleando una técnica aséptica en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5%, o en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% y dextrosa al 5%, o en solución de dextrosa al 5% en ringer inyectable, hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

La estabilidad química y física durante el uso de la solución preparada para perfusión se ha demostrado a 5 °C y a 25 °C durante 7 días, con una dilución en solución de dextrosa al 5%, y durante 14 días, una dilución en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 24 horas a 2 – 8 °C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

Una vez diluida, la solución es para un solo uso.

Una vez preparadas, las soluciones pueden mostrar cierta turbidez, que se atribuye al vehículo de la preparación y no se elimina por filtración. El concentrado para solución para perfusión de paclitaxel 6 mg/ml debe administrarse a través de un filtro en línea con una membrana microporosa de $\leq 0,22 \mu\text{m}$. No se han observado pérdidas significativas de potencia tras la administración simulada de la solución a través de un tubo IV equipado con un filtro en línea.

Se han comunicado casos raros de precipitación durante la perfusión de paclitaxel, por lo general hacia el final del periodo de perfusión de 24 horas. A pesar de que no se ha dilucidado la causa de esta precipitación, es probable que esté relacionada con la sobresaturación de la solución diluida. Para reducir el riesgo de precipitación, el paclitaxel debe utilizarse lo antes posible después de la dilución y debe evitarse la agitación o vibración excesivas. Los equipos de perfusión deben lavarse exhaustivamente antes de su uso. Durante la perfusión, debe inspeccionarse periódicamente la apariencia de la solución y se debe detener la perfusión si se observa precipitación.

Para minimizar la exposición del paciente al DEHP que pueda filtrarse de los equipos o bolsas para perfusión, y otros dispositivos médicos de PVC plastificado, las soluciones diluidas de paclitaxel deben conservarse en frascos que no sean de PVC (de vidrio o polipropileno) o en bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina), y administrarse a través de equipos de administración revestidos de polietileno. El uso de dispositivos de filtración (como IVEX-2) que incorporen tubos cortos de entrada o salida de PVC plastificado no ha producido una filtración significativa de DEHP.

CONTRAINDICACIONES

El uso de paclitaxel está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al paclitaxel o a cualquiera de los excipientes, en particular al aceite de ricino polioxielilado.

El paclitaxel está contraindicado durante el embarazo y la lactancia y no debe utilizarse en pacientes con un recuento inicial de neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ para los pacientes con SK).

En los casos de SK, el paclitaxel también está contraindicado en pacientes con infecciones

M.A.

concomitantes graves y no controladas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

El paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos para el cáncer. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad significativas, se debe disponer del equipo de apoyo adecuado. Los pacientes deben recibir un tratamiento previo con corticoesteroides, antihistamínicos y antagonistas H2.

Cuando se utilice en combinación con cisplatino, el paclitaxel debe administrarse antes que el cisplatino.

Se han producido reacciones de hipersensibilidad significativas, caracterizadas por disnea e hipotensión que exigieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada en < 1% de los pacientes tratados con paclitaxel después de una premedicación adecuada. Estas reacciones están mediadas probablemente por histamina. En el caso de reacciones de hipersensibilidad graves, la perfusión de paclitaxel debe suspenderse de inmediato, debe iniciarse un tratamiento sintomático y el paciente no debe volver a utilizar el medicamento.

La supresión de la médula ósea (principalmente la neutropenia) es la toxicidad limitante de la dosis. Deben implementarse controles hematológicos frecuentes. No se debe volver a tratar a los pacientes hasta que el recuento de neutrófilos se haya recuperado a $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ para los pacientes con SK) y el de plaquetas, a $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ para los pacientes con SK). En el estudio clínico de pacientes con SK, la mayoría de los pacientes recibían tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener un mayor riesgo de toxicidad, en particular de mielosupresión de grado 3 - 4. No existen pruebas de que la toxicidad del paclitaxel aumente cuando se administra en perfusión durante 3 horas a pacientes con función hepática ligeramente anormal. Cuando el paclitaxel se administra como perfusión más prolongada, se puede observar un aumento de la mielosupresión en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de mielosupresión profunda. No se dispone de datos adecuados para recomendar la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

No se dispone de datos para pacientes con colestasis basal grave. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Con la administración de paclitaxel como único agente se han descrito casos raros de **alteraciones graves de la conducción cardíaca**. Si los pacientes presentan alteraciones significativas de la conducción durante la administración de paclitaxel, se les debe administrar un tratamiento adecuado y someterlos a vigilancia cardíaca continua durante el siguiente tratamiento con paclitaxel. Durante la administración de paclitaxel se ha observado hipotensión, hipertensión y bradicardia; habitualmente, los pacientes son asintomáticos y no suelen necesitar tratamiento. Se recomienda vigilar con frecuencia las constantes vitales, en particular durante la primera hora de perfusión de paclitaxel. Los acontecimientos cardiovasculares graves fueron más frecuentes en pacientes con CPNM que en pacientes con cáncer de mama u ovario. Solo se observó un caso de insuficiencia cardíaca relacionada con el uso de paclitaxel, en el estudio clínico de pacientes con SK asociado a SIDA.

Cuando se utiliza paclitaxel en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el

170A



tratamiento inicial del cáncer metastásico de mama, se debe prestar atención a la vigilancia de la función cardiaca. Cuando los pacientes son candidatos al tratamiento con paclitaxel en estas combinaciones, debe realizarse una valoración cardiaca inicial que incluya antecedentes, exploración física, ECG, ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). La función cardiaca debe seguirse vigilando durante el tratamiento (p. ej., cada tres meses). Esta vigilancia puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardiaca y el médico responsable debe evaluar cuidadosamente la dosis acumulada (mg/m²) de antraciclina administrada a la hora de tomar decisiones respecto a la frecuencia de la valoración de la función ventricular. Cuando los resultados indiquen el deterioro de la función cardiaca, aunque sea asintomática, el médico responsable debe evaluar cuidadosamente los beneficios que supondría prolongar el tratamiento frente al riesgo de producir daños cardiacos, incluidos daños potencialmente irreversibles. Si se decide continuar con la administración, la vigilancia de la función cardiaca debe ser más frecuente (p. ej., cada 1-2 ciclos).

A pesar de que la **neuropatía periférica** es frecuente, la aparición de síntomas graves es rara. En los casos graves, se recomienda reducir la dosis un 20% (un 25% para los pacientes con SK) en todos los ciclos posteriores de paclitaxel. En pacientes con CPNM o con cáncer de ovario que recibían un tratamiento de primera línea, la administración de paclitaxel en perfusión durante 3 horas en combinación con cisplatino aumentó la incidencia de neurotoxicidad grave en comparación con el paclitaxel como agente único y con la ciclofosfamida seguida de cisplatino.

Se debe tener especial cuidado de evitar la aplicación intraarterial de paclitaxel, ya que en los estudios en animales que evaluaron la tolerancia local se observaron reacciones tisulares graves tras la aplicación intraarterial.

El uso de paclitaxel en combinación con la radiación pulmonar, independientemente del orden cronológico, puede contribuir a la aparición de *neumonitis intersticial*.

En casos raros, se ha descrito **colitis pseudomembranosa**, incluso en pacientes que no habían sido tratados concomitantemente con antibióticos. Esta reacción debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea grave o persistente durante o poco tiempo después del tratamiento con paclitaxel.

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

Se ha demostrado que el paclitaxel tiene efectos teratógenos, embriotóxicos y mutágenos en muchos sistemas experimentales.

Por tanto, tanto los varones como las mujeres en edad fértil que sean sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después del tratamiento. El uso de anticonceptivos hormonales está contraindicado en el caso de tumores positivos a receptores hormonales.

Este medicamento contiene 50 % (v/v) de etanol, que se corresponde con una cantidad de 20 g por dosis.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

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

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

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

1677



manejar maquinaria.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves porque contiene ricinoleato de macrogolglicerol.

INTERACCIONES

El régimen recomendado para la administración de paclitaxel en la quimioterapia de primera línea del carcinoma ovárico es administrar el paclitaxel antes del cisplatino. Cuando el paclitaxel se administra antes del cisplatino, el perfil de seguridad del paclitaxel es coherente con el descrito para su uso como agente único. Cuando el paclitaxel se administró después del cisplatino, los pacientes mostraron una mielosupresión más profunda y una disminución de aproximadamente un 20% en el aclaramiento del paclitaxel. En los cánceres ginecológicos, las pacientes tratadas con paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de insuficiencia renal que las tratadas con cisplatino solo.

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

El metabolismo del paclitaxel está catalizado, en parte, por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Los estudios clínicos han demostrado que el metabolismo de paclitaxel a 6 α -hidroxipaclitaxel, mediado por CYP2C8, es la vía metabólica principal en el hombre. La administración concomitante de ketoconazol, un potente inhibidor conocido de CYP3A4, no inhibe la eliminación de paclitaxel en los pacientes; por tanto, es posible administrar juntos ambos medicamentos sin realizar ajustes de dosis. Hay pocos datos más sobre las posibles interacciones farmacológicas entre paclitaxel y otros sustratos o inhibidores de CYP3A4. Por tanto, se debe tener cuidado al administrar paclitaxel conjuntamente con medicamentos que se sabe que inhiben (como eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil) o inducen (como rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, efavirenz, nevirapina) a las isoenzimas CYP2C8 o CYP3A4.

La premedicación con cimetidina no afecta al aclaramiento del paclitaxel.

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo:

Los datos sobre el uso de paclitaxel durante el embarazo en humanos son muy limitados. Se sospecha que el paclitaxel puede causar graves anomalías congénitas si se administra durante el embarazo. Se ha demostrado que el paclitaxel tiene efectos embriotóxicos y fetotóxicos en conejos, y reduce la fertilidad en ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, el paclitaxel puede causar daños al feto si se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, no debe utilizarse paclitaxel durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Tampoco debe utilizarse paclitaxel en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que el estado clínico de la madre exija el tratamiento con paclitaxel.

1008

1677



Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento con paclitaxel.

Se recomienda a los varones tratados con paclitaxel que se abstengan de engendrar hijos durante y hasta 6 meses después del tratamiento.

Lactancia

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

Fertilidad

El paclitaxel causó esterilidad en ratas macho. Se desconoce la relevancia de estas observaciones para los humanos. Los pacientes varones deben informarse sobre la criopreservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento con paclitaxel debido al riesgo de esterilidad irreversible.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se ha demostrado que el paclitaxel interfiera con esta capacidad. No obstante, cabe señalar que la formulación contiene alcohol.

La capacidad para conducir o utilizar máquinas puede disminuir debido al contenido de alcohol de este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones en el lugar de la inyección durante la administración intravenosa pueden producir edema, dolor, eritema e induración localizados; en ocasiones, la extravasación puede producir celulitis. Se ha descrito muda o descamación de la piel, en ocasiones relacionadas con la extravasación. También puede producirse decoloración de la piel. Raramente se ha descrito la reaparición de reacciones cutáneas ("recuerdo") en el lugar de una extravasación previa tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente. Por el momento se desconoce el tratamiento específico para las reacciones a la extravasación.

La tabla siguiente detalla las reacciones adversas asociadas a la administración de paclitaxel como único agente como perfusión durante 3 horas para el cáncer metastásico (812 pacientes tratados en los estudios clínicos), tal como se notificó en la vigilancia poscomercialización* del paclitaxel.

La frecuencia de las reacciones adversas indicadas a continuación se define según la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad.

Infecciones e infestaciones:	Muy frecuentes: infección (principalmente de vías urinarias y de vías respiratorias altas), con casos de muerte descritos Poco frecuentes: choque séptico Raras*: septicemia, peritonitis, neumonía
------------------------------	---

1677

17675



Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	Muy frecuentes: mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia Raras*: neutropenia febril Muy raras*:leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico
Trastornos del sistema inmunológico:	Muy frecuentes: reacciones de hipersensibilidad leves (principalmente rubor y exantema) Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad significativa que exigen tratamiento (p. ej., hipotensión, edema angioneurótico, insuficiencia respiratoria, urticaria generalizada, escalofríos, dolor de espalda, dolor torácico, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión) Raras*: reacciones anafilácticas Muy raras*: choque anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	Muy raras*: anorexia
Trastornos psiquiátricos:	Muy raras*: confusión
Trastornos del sistema nervioso:	Muy frecuentes: neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica) Raras*: neuropatía motora (con debilidad distal leve) Muy raras*: convulsiones epilépticas, neuropatía (que produjo íleo paralítico e hipotensión ortostática), encefalopatía, convulsiones, mareos, ataxia, cefalea
Trastornos oculares:	Muy raras*: alteraciones visuales (escotoma centelleante) y/o del nervio óptico, especialmente en pacientes que han recibido una dosis superior a la recomendada
Trastornos del oído y del laberinto:	Muy raras*: pérdida de audición, ototoxicidad, vértigo
Trastornos cardíacos:	Frecuentes: bradicardia Poco frecuentes: infarto de miocardio, bloqueo AV y síncope, miocardiopatía, taquicardia ventricular asintomática, taquicardia con bigeminismo Muy raras*: fibrilación auricular, taquicardia supraventricular
Trastornos vasculares:	Muy frecuentes: hipotensión Poco frecuentes: trombosis, hipertensión, tromboflebitis Muy raras*: choque
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	Raras*: insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial, disnea, derrame pleural Muy raras*: tos

MGA

9677



Trastornos gastrointestinales:	<p>Muy frecuentes: diarrea, vómitos, náuseas, inflamación de las mucosas</p> <p>Raras*: obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis</p>
--------------------------------	---

Las pacientes con cáncer de mama tratadas con paclitaxel como tratamiento adyuvante la AC experimentaron más toxicidad neurosensorial, reacciones de hipersensibilidad, artralgia/mialgia, anemia, infección, fiebre, náuseas y vómitos, y diarrea que las pacientes tratadas solo con AC. No obstante, la frecuencia de estas reacciones fue coherente con el uso de paclitaxel como único agente, tal como se describió anteriormente.

Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA

Excepto en el caso de las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (ver más adelante), la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas son similares, en general, en los pacientes con SK y en los pacientes que reciben paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, según un estudio clínico que incluyó a 107 pacientes.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: la supresión de la médula ósea fue la principal toxicidad limitante de la dosis. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante. Durante el primer ciclo de tratamiento, el 20% de los pacientes presentó neutropenia grave (< 500 células/mm³). Durante todo del periodo de tratamiento, se observó neutropenia grave en el 39% de los pacientes. La neutropenia persistió durante > 7 días en el 41% de los pacientes y durante 30-35 días en el 8% de los pacientes. Se resolvió antes de 35 días en todos los pacientes a los que se realizó un seguimiento. La incidencia de neutropenia de grado 4 con una duración ≥ 7 días fue del 22%.

Se describió fiebre neutropénica asociada al paclitaxel en el 14% de los pacientes y en el 1,3% de los ciclos de tratamiento. Durante la administración de paclitaxel, se produjeron 2 episodios de septicemia (2,8%) relacionados con el medicamento que ocasionaron la muerte del paciente.

Se observó trombocitopenia en el 50% de los pacientes y fue grave (< 50.000 células/mm³) en el 9% de ellos. Solo el 14% experimentó un descenso en el recuento de plaquetas a < 75.000 células/mm³ al menos una vez durante el tratamiento. Se describieron episodios hemorrágicos relacionados con el uso de paclitaxel en $< 3\%$ de los pacientes, pero fueron episodios hemorrágicos localizados.

Se observó anemia (Hb < 11 g/dl) en el 61% de los pacientes, y fue grave (Hb < 8 g/dl) en el 10%. El 21% de los pacientes necesitó transfusiones de hematíes.

Trastornos hepatobiliares: entre los pacientes ($> 50\%$ tratados con inhibidores de la proteasa) con función hepática basal normal, el 28%, 43% y 44% presentaba aumento de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y la AST (SGOT), respectivamente. Para cada uno de estos parámetros, los aumentos fueron graves en el 1% de los casos.

SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de paclitaxel. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente. El tratamiento debe dirigirse a las principales toxicidades esperadas, que son supresión de la médula ósea, neurotoxicidad 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 y 0800 444 8694

677



Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos (taxanos), código ATC: L01C D01.

El paclitaxel es un agente antimicrotúbulos que favorece el ensamblaje de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos evitando la despolimerización. Esta estabilidad ocasiona la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos esencial para la interfase vital y las funciones mitóticas celulares. Además, el paclitaxel induce la formación de matrices o haces anormales de microtúbulos a lo largo de todo el ciclo celular y la formación de varios ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

FARMACOCINÉTICA

Tras la administración intravenosa, el paclitaxel muestra una disminución bifásica de las concentraciones plasmáticas. La farmacocinética del paclitaxel se determinó tras infusiones de 3 y 24 horas, en dosis de 135 y 175 mg/m². Las estimaciones de la semivida terminal media oscilaron entre 3,0 y 52,7 horas, y las medias no compartimentalizadas de aclaramiento total del organismo oscilaron entre 11,6 y 24,0 l/h/m²; el aclaramiento total del organismo pareció disminuir al aumentar las concentraciones plasmáticas de paclitaxel. El volumen de distribución medio en estado de equilibrio osciló entre 198 y 688 l/m², lo que indica una extensa distribución extravascular y/o la unión a los tejidos. Con la perfusión durante 3 horas, el aumento de la dosis dio lugar a una farmacocinética no lineal. Para un aumento de la dosis del 30% de 135 mg/m² a 175 mg/m², los valores de C_{max} y AUC aumentaron un 75% y un 81%, respectivamente.

Los estudios *in vitro* de unión a proteínas séricas humanas indican que entre el 89% y el 98% del medicamento está unido. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectó a la unión del paclitaxel a las proteínas.

La eliminación del paclitaxel no se ha determinado por completo en el hombre. Los valores medios de recuperación acumulada en la orina del fármaco no metabolizado oscilan entre el 1,3 y el 12,6% de la dosis, lo que indica un extenso aclaramiento no renal. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar pueden ser los mecanismos principales de eliminación del paclitaxel. El paclitaxel parece ser metabolizado principalmente por las enzimas del citocromo P450. Tras la administración de paclitaxel marcado radiactivamente, se excretó en las heces una media del 26%, 2% y 6% de la radiactividad en forma de 6 α -hidroxipaclitaxel, 3'-p-hidroxipaclitaxel y 6 α - 3'-p-dihidroxi-paclitaxel, respectivamente. La formación de estos metabolitos hidroxilados está catalizada por CYP2C8, CYP3A4 y ambas, respectivamente. No se ha investigado formalmente el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la eliminación de paclitaxel tras una perfusión de 3 horas. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos de un paciente sometido a hemodiálisis que recibió una perfusión de 3 horas de paclitaxel 135 mg/m² estuvieron dentro de los límites definidos en pacientes no sometidos a diálisis.

En los ensayos clínicos en los que se administró paclitaxel y doxorubicina de forma concomitante, se prolongó la distribución y la eliminación de doxorubicina y de sus metabolitos. La exposición plasmática total a la doxorubicina fue un 30% mayor cuando el paclitaxel se administró inmediatamente después de la doxorubicina que cuando se dejó un intervalo de 24 horas entre cada medicamento.

Si se desea utilizar paclitaxel en combinación con otros tratamientos, consultar la Ficha

MCA

1677



técnica de cisplatino, doxorubicina o trastuzumab para obtener información sobre el uso de estos medicamentos.

INCOMPATIBILIDADES

El aceite de castor polioxetilado puede ocasionar la filtración de DEHP (di-(2-etilhexil) ftalato) de los envases de cloruro de polivinilo (PVC) plastificado, a niveles que aumentan con el tiempo y la concentración. Por este motivo, la preparación, conservación y administración del paclitaxel diluido deben llevarse a cabo en equipo que no contenga PVC.

PRESENTACIONES

Frasco ampolla con 30 mg de paclitaxel en 5 ml
Frasco ampolla con 100 mg de paclitaxel en 16,7 ml
Frasco ampolla con 150 mg de paclitaxel en 25 ml
Frasco ampolla con 300 mg de paclitaxel en 50 ml
Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 y 10 frascos ampolla

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 °C y 8 °C en heladera.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
La congelación no afecta negativamente a los viales sin abrir.

Este medicamento deber ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 49.765

Fecha de la última revisión: Julio 2014

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

MAA