



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

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

DISPOSICIÓN Nº **4317**

BUENOS AIRES, 04 JUL 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005113-13-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos para el producto PAKLITAXFIL / PACLITAXEL, forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA INFUSIÓN, 30 mg/5 ml; 100 mg/16,7 ml; 150 mg/25 ml; 300 mg/50 ml, autorizado por el Certificado Nº 45.348.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 141 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



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

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

DISPOSICIÓN Nº **4317**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 3 a 41, y los rótulos de fojas 43 a 66, desglosando de fojas 3 a 15, 43 a 50, para la Especialidad Medicinal denominada PAKLITAXFIL / PACLITAXEL, forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA INFUSIÓN, 30 mg/5 ml; 100 mg/16,7 ml; 150 mg/25 ml; 300 mg/50 ml, propiedad de la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.348 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-005113-13-0

DISPOSICIÓN Nº **4317**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

43117



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**PAKLITAXFIL**  
30 mg/5 ml

**PAKLITAXEL**  
Concentrado para infusión

Industria Argentina  
Venta bajo Receta Archivada

**PRESENTACIÓN**

1 frasco ampolla.

**FÓRMULA**

Cada frasco ampolla contiene:

Paclitaxel 30 mg. Excipientes: Cremophor ELP® (ricinoleato de macroglicérol), alcohol absoluto, ácido cítrico anhidro.

Contiene 40 % p/v de alcohol etílico.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar por debajo de 25° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado Nº 45.348

Elaborado por:

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

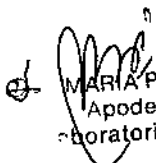
Dirección Técnica:


Liliana Alassia de Torres, Farmacéutica y Dra. en Química.

Nota:

Las siguientes presentaciones responden al mismo texto aquí descripto:

- Paklitaxfil 30 mg/5 ml x5 y x10 frascos ampollas.
- Paklitaxfil 30 mg/5 ml x1, x5 y x10 frascos ampollas con set de infusión.

  
MARÍA PAULA BEZZI  
Apoderada Legal  
Laboratorios Filaxis S.A.

  
Dra. Liliana Alassia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.

43117



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**PAKLITAXFIL**  
**100 mg/16,7 ml**

**PACLITAXEL**  
Concentrado para infusión

Industria Argentina  
Venta bajo Receta Archivada

**PRESENTACIÓN**

1 frasco ampolla.

**FÓRMULA**

Cada frasco ampolla contiene:

Paclitaxel 100 mg. Excipientes: Cremophor ELP® (ricinoleato de macrogolglicerol), alcohol absoluto, ácido cítrico anhidro.

Contiene 40 % p/v de alcohol etílico.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar por debajo de 25° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 45.348

Elaborado por:

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica:

Liliana Alassia de Torres, Farmacéutica y Dra. en Química.

Nota:

Las siguientes presentaciones responden al mismo texto aquí descripto:

-Paklitaxfil 100 mg/16,7 ml x1 frasco ampolla con set de infusión.

4307



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

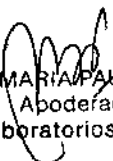
**PAKLITAXFIL**  
**100 mg/16,7 ml**


**PACLITAXEL**  
Concentrado para infusión

Contiene 40 % p/v de alcohol etílico.

Conservar por debajo de 25° C.

Laboratorios Filaxis S.A.

d   
MARIA PAULA BEZZI  
Aboderada Legal  
Laboratorios Filaxis S.A.

  
Dra. Lilliana Alvarado de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.

43117



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**PAKLITAXFIL**  
**150 mg/25 ml**

**PACLITAXEL**  
Concentrado para infusión

Industria Argentina  
Venta bajo Receta Archivada

**PRESENTACIÓN**

1 frasco ampolla.

**FÓRMULA**

Cada frasco ampolla contiene:

Paclitaxel 150 mg. Excipientes: Cremophor ELP® (ricinoleato de macrogolglicerol), alcohol absoluto, ácido cítrico anhidro.

Contiene 40 % p/v de alcohol etílico.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar por debajo de 25° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 45.348

Elaborado por:

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica:

Liliana Alassia de Torres, Farmacéutica y Dra. en Química.

Nota:

Las siguientes presentaciones responden al mismo texto aquí descripto:

-Paklitaxfil 150 mg/25 ml x1 frasco ampolla con set de infusión.

4317



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**PAKLITAXFIL**  
**150 mg/25 ml**

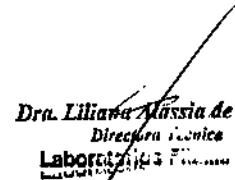
**PACLITAXEL**  
Concentrado para infusión

Contiene 40 % p/v de alcohol etílico.

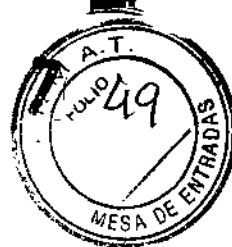
Conservar por debajo de 25° C.

Laboratorios Filaxis S.A.

  
MARIA PAULA BEZZI  
Apoderada Legal  
Laboratorios Filaxis S.A.

  
Dra. Lilianna Massa de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.

439



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**PAKLITAXFIL**  
**300 mg/50 ml**

**PACLITAXEL**  
Concentrado para infusión

Industria Argentina  
Venta bajo Receta Archivada

**PRESENTACIÓN**

1 frasco ampolla.

**FÓRMULA**

Cada frasco ampolla contiene:

Paclitaxel 300 mg. Excipientes: Cremophor ELP® (ricinoleato de macrogolglicerol), alcohol absoluto, ácido cítrico anhidro.

Contiene 40 % p/v de alcohol etílico.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar por debajo de 25° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.348

Elaborado por:

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

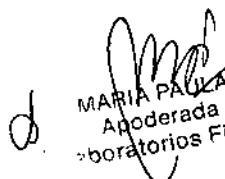
Dirección Técnica:


Liliana Alassia de Torres, Farmacéutica y Dra. en Química.

Nota:

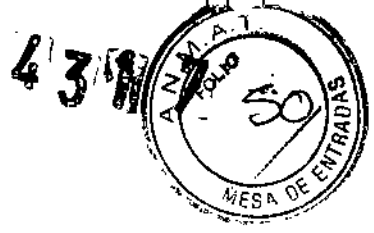
Las siguientes presentaciones responden al mismo texto aquí descripto:

-Paklitaxfil 300 mg/50 ml x1 frasco ampolla con set de infusión.

  
MARIA PAULA BEZZI  
Apoderada Legal  
Laboratorios Filaxis S.A.

  
Dra. Liliana Alassia de Torres  
Dirección Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.





PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO


**PAKLITAXFIL**  
**300 mg/50 ml**

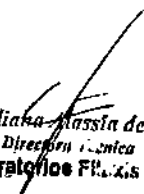
**PACLITAXEL**  
Concentrado para infusión

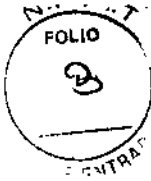
Contiene 40 % p/v de alcohol etílico.

Conservar por debajo de 25° C.

Laboratorios Filaxis S.A.

  
MARIA PAULA BEZZI  
Apoderada Legal  
Laboratorios Filaxis S.A.

  
Dra. Liliانا Alasia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.



431

PROYECTO DE PROSPECTO

**PAKLITAXFIL**

**PACLITAXEL**

Concentrado para infusión

Industria Argentina  
Venta bajo Receta Archivada

**FÓRMULA**

Cada frasco ampolla de PAKLITAXFIL de **30 mg/5 ml** contiene:  
Paclitaxel 30 mg. Excipientes: Cremophor ELP® (ricinoleato de macrogolglicerol), alcohol absoluto, ácido cítrico anhidro.

Cada frasco ampolla de PAKLITAXFIL de **100 mg/16,7 ml** contiene:  
Paclitaxel 100 mg. Excipientes: Cremophor ELP® (ricinoleato de macrogolglicerol), alcohol absoluto, ácido cítrico anhidro.

Cada frasco ampolla de PAKLITAXFIL de **150 mg/25 ml** contiene:  
Paclitaxel 150 mg. Excipientes: Cremophor ELP® (ricinoleato de macrogolglicerol), alcohol absoluto, ácido cítrico anhidro.

Cada frasco ampolla de PAKLITAXFIL de **300 mg/50 ml** contiene:  
Paclitaxel 300 mg. Excipientes: Cremophor ELP® (ricinoleato de macrogolglicerol), alcohol absoluto, ácido cítrico anhidro.

PAKLITAXFIL contiene 40 % p/v de alcohol etílico.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antioneoplásico.

**INDICACIONES**

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

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

**Carcinoma de mama:** En el tratamiento adyuvante, PAKLITAXFIL está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama con ganglios positivos después de haber recibido tratamiento con la combinación de antraciclínicos y ciclofosfamida (AC). El tratamiento adyuvante con PAKLITAXFIL puede ser considerado como una alternativa a la prolongación de la terapia con AC.

PAKLITAXFIL está indicado para el tratamiento inicial del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, ya sea en combinación con un antraciclínico en pacientes en los que el tratamiento con antraciclínicos está indicado, o en combinación con trastuzumab, en pacientes que sobre-expresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER- 2) grado 3 determinado por inmunohistoquímica y en los cuales un tratamiento con antraciclínicos no es adecuado.

Como agente único, PAKLITAXFIL está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de mama en pacientes que no han respondido o no son candidatos a la terapia estándar con antraciclínicos.

*Dr. Eliana Alejandra de Torres*  
Directora Única  
Laboratorios Filaxis S.A.

**Cáncer pulmonar de células no-pequeñas avanzado:** PAKLITAXFIL, en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento de carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en pacientes que no son candidatos a cirugía potencialmente curativa y/o radioterapia.

**Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA:** PAKLITAXFIL está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado (SK) asociado al SIDA que no han respondido a una terapia previa con antraciclinas liposomales.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### - ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

### - FARMACOCINÉTICA

Después de la administración intravenosa, paclitaxel presenta una disminución bifásica en las concentraciones plasmáticas.

Los parámetros farmacocinéticos de paclitaxel fueron determinados luego de infusiones de 3 y 24 horas a dosis de 135 y 175 mg/m<sup>2</sup>. El valor medio estimado de la vida media terminal varió entre 3,0 a 52,7 horas, y los valores medios del aclaramiento corporal total, de acuerdo con un modelo no compartimental, variaron entre 11,6 y 24,0 l/h/m<sup>2</sup>; el aclaramiento corporal total pareció disminuir con concentraciones plasmáticas más elevadas de paclitaxel. El volumen medio de distribución en estado estacionario varió entre 198 y 688 l/m<sup>2</sup>, indicando una distribución extravascular extensa y/o unión a tejidos. Con la infusión de 3 horas, el incremento de dosis presenta una farmacocinética no lineal. El incremento del 30% de la dosis, de 135 mg/m<sup>2</sup> a 175 mg/m<sup>2</sup>, produjo un aumento de los valores de C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-∞</sub> del 75% y 81%, respectivamente.

Después de una dosis intravenosa de 100 mg/m<sup>2</sup> administrada como infusión de 3 horas a 19 pacientes con SK, la C<sub>max</sub> media fue de 1530 ng/ml (rango 761 - 2860 ng/ml) y el AUC medio fue 5619 ng.h/ml (rango 2609 - 9428 ng.h/ml). El aclaramiento fue 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (rango 11-38) y el volumen de distribución fue de 291 l/m<sup>2</sup> (rango 121-638). El promedio de la vida media de eliminación terminal fue de 23,7 horas (rango 12 - 33).

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

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

La distribución y el metabolismo de paclitaxel no han sido completamente establecidos en seres humanos. Los valores medios de la recuperación urinaria acumulativa del fármaco inalterado se han estimado entre 1,3 a 12,6% de la dosis administrada, indicando un importante aclaramiento no renal. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar pueden ser los principales mecanismos de eliminación de paclitaxel. Paclitaxel se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P450. Después de la administración de paclitaxel marcado radiactivamente, una media del 26%, 2% y 6% de la radiactividad fue excretada en las heces como 6 $\alpha$ -hidroxipaclitaxel, 3'-p-hidroxipaclitaxel y 6 $\alpha$ -3'-p-dihidroxipaclitaxel, respectivamente. La formación de estos metabolitos hidroxilados está catalizada por CYP2C8, CYP3A4, y ambos. No se ha estudiado formalmente el efecto de la insuficiencia hepática o renal sobre la eliminación de paclitaxel luego de una infusión de 3 horas. Los parámetros farmacocinéticos de un paciente sometido

a hemodiálisis al que se administró paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 3 horas se mantuvieron en el rango definido para los pacientes no dializados. En los ensayos clínicos en donde paclitaxel y doxorubicina fueron administrados concomitantemente, se prolongó la distribución y la eliminación de la doxorubicina y sus metabolitos. La exposición plasmática total para doxorubicina fue un 30% mayor cuando paclitaxel se administró inmediatamente después de doxorubicina que cuando había un intervalo de 24 horas entre las drogas.

### POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Previamente a la administración de PAKLITAXFIL, todos los pacientes deberán recibir una premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H<sub>2</sub>, por ejemplo:

Droga	Dosis	Administración antes de Paclitaxel
Dexametasona	20 mg por vía oral* o IV	Vía oral: aproximadamente 12 y 6 horas antes de la administración de PAKLITAXFIL, ó vía iv: 30 a 60 minutos antes de la administración de PAKLITAXFIL
Difenhidramina **	50 mg IV	30 a 60 minutos antes de la administración de PAKLITAXFIL
Cimetidina o ranitidina	300 mg IV 50 mg IV	30 a 60 minutos antes de la administración de PAKLITAXFIL

\* 8 - 20 mg para pacientes con SK.

\*\* o un antihistamínico equivalente, por ejemplo, clorfeniramina.

PAKLITAXFIL es una solución inyectable concentrada que debe diluirse antes de su uso y deberá ser administrado por infusión intravenosa.

PAKLITAXFIL deberá administrarse a través de un filtro en línea con una membrana microporosa filtrante de  $\leq 0,22 \mu\text{m}$ .

#### Quimioterapia de primera línea en carcinoma de ovario:

Aunque hay otras pautas de dosificación en investigación, se recomienda un régimen combinado de PAKLITAXFIL y cisplatino. De acuerdo con la duración de la infusión, se recomiendan los siguientes regímenes:

- 175 mg/m<sup>2</sup> de PAKLITAXFIL administrado por infusión intravenosa durante 3 horas, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino cada tres semanas ó
- 135 mg/m<sup>2</sup> de PAKLITAXFIL, en una infusión de 24 horas, seguida de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

#### Quimioterapia de segunda línea en carcinoma de ovario:

La dosis recomendada de PAKLITAXFIL es de 175 mg/m<sup>2</sup> administrada por infusión intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

#### Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama:

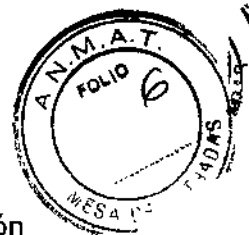
La dosis recomendada de PAKLITAXFIL es de 175 mg/m<sup>2</sup> administrada por infusión intravenosa durante un período de 3 horas, cada 3 semanas, durante cuatro ciclos, después de la terapia con AC.

#### Quimioterapia de primera línea en carcinoma de mama:

Cuando se utiliza en combinación con doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>), PAKLITAXFIL deberá administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de PAKLITAXFIL es de 220 mg/m<sup>2</sup>, administrada por infusión intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de PAKLITAXFIL es de 175 mg/m<sup>2</sup> administrada por infusión intravenosa durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos. La infusión de PAKLITAXFIL puede comenzar al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab o inmediatamente después de las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

4377



### **Quimioterapia de segunda línea en carcinoma de mama:**

La dosis recomendada de PAKLITAXFIL es de 175 mg/m<sup>2</sup> administrada por infusión intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

### **Tratamiento del CPCNP avanzado:**

La dosis recomendada de PAKLITAXFIL es de 175 mg/m<sup>2</sup> administrada por infusión intravenosa durante un período de 3 horas, seguido de cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup>, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

### **Tratamiento de SK relacionado al SIDA:**

La dosis recomendada de PAKLITAXFIL es de 100 mg/m<sup>2</sup> administrada por infusión intravenosa durante un período de 3 horas cada dos semanas.

### **Ajuste de dosis**

Las dosis posteriores de PAKLITAXFIL deberán administrarse según la tolerancia individual del paciente.

La administración de PAKLITAXFIL no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ( $\geq 1,0 \times 10^9/l$  para pacientes con SK) y el recuento de plaquetas sea  $\geq 100 \times 10^9/l$  ( $\geq 75 \times 10^9/l$  para pacientes con SK). A los pacientes que presenten neutropenia severa (recuento de neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9/l$  durante  $\geq 7$  días) o neuropatía periférica severa se les reducirá la dosis un 20% en los siguientes ciclos (25% para pacientes con SK).

**Pacientes pediátricos:** No se ha establecido aún la seguridad y eficacia en niños (menores de 18 años). Por lo tanto, no se recomienda el uso de PAKLITAXFIL en pediatría.

**Insuficiencia hepática:** No se dispone de datos para recomendar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática severa no deben ser tratados con PAKLITAXFIL.

**Insuficiencia renal:** No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal y no se cuenta con suficientes datos que permitan recomendar un ajuste de dosis.

### **Preparación de la solución para infusión:**

Antes de la infusión, PAKLITAXFIL debe diluirse utilizando técnicas asépticas. La solución para infusión IV se prepara diluyendo el concentrado para infusión en: solución de glucosa al 5% para inyectable o solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyectable o solución de glucosa al 5% en solución de Ringer para inyectable o solución de glucosa al 5%/solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyectable, hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

Después de la preparación, estas soluciones pueden presentar un ligero aspecto turbio, que se atribuye al vehículo de la formulación, y no se elimina por filtración. PAKLITAXFIL debe administrarse a través de un filtro en línea con una membrana microporosa filtrante de 0,22  $\mu m$ . No se han observado pérdidas significativas en la potencia después de la administración simulada de la solución a través de equipos para infusión IV provistos de un filtro en línea.

Se han notificado casos aislados de precipitación durante las infusiones de paclitaxel, por lo general hacia el final de un período de infusión de 24 horas. Aunque no se ha establecido la causa de esta precipitación, es probable que esté vinculada a la sobresaturación de la solución diluida. Para reducir el riesgo de precipitación, PAKLITAXFIL debe administrarse tan pronto como sea posible una vez realizada la dilución, y debe evitarse la agitación excesiva, vibración o sacudidas. Los equipos de infusión deben lavarse bien antes de su uso. Durante la infusión, el aspecto de la solución debe ser inspeccionado con regularidad y en caso de observarse precipitación, la infusión debe interrumpirse.

Para minimizar la exposición del paciente al DEHP que puede ser lixiviado de bolsas, equipos o demás equipos médicos con PVC, las soluciones diluidas de PAKLITAXFIL deben ser conservadas en frascos que no sean de PVC (vidrio, polipropileno) o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina), y administradas con equipos de administración recubiertos con polietileno. El uso de dispositivos de

*Maria Paula Bezzi*  
MARIA PAULA BEZZI  
Apoderada Legal  
Laboratorios Filaxis S.A.

*Liliana Alejandra de Torres*  
Dra. Liliana Alejandra de Torres  
Directora Clínica  
Laboratorios Filaxis S.A.

filtrado que tienen incorporado tubos cortos de entrada y salida de PVC no provocan una lixiviación significativa de DEHP.

#### **Estabilidad**

-Después de la apertura del frasco y antes de la dilución: se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución sobrante, durante 28 días a 25 ° C (luego de múltiples perforaciones y extracciones del producto). Diferentes tiempos y condiciones de almacenamiento serán responsabilidad del usuario.

-Después de la dilución: se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución preparada para infusión a 25 ° C durante 24 horas cuando se diluye en solución de glucosa al 5%, solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de glucosa al 5% en solución de Ringer y solución de glucosa al 5%/solución de cloruro de sodio al 0,9%. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación previas a su uso serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 y 8 ° C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

Una vez diluida, la solución es de un sólo uso.

#### **Manipulación**

Al igual que con todos los agentes citotóxicos, PAKLITAXFIL debe manipularse con precaución. La dilución debe llevarse a cabo bajo condiciones asépticas por personal experimentado y en un área específica. Deberán usarse guantes de protección adecuados. Se deben tomar precauciones para evitar el contacto con la piel y mucosas. En el caso de contacto con la piel, el área debe ser lavada con agua y jabón. Se ha observado hormigueo, ardor y enrojecimiento tras la exposición tópica. En el caso de contacto con las mucosas, éstas deben lavarse con abundante agua. Se ha reportado disnea, dolor en el pecho, ardor en la garganta y náuseas tras la inhalación.

No deben utilizarse dispositivos "Chemo-Dispensing Pin" o similares, ya que pueden provocar el colapso del elastómero, dando por resultado la pérdida de la esterilidad. Las mujeres embarazadas no deberán manipular paclitaxel.

#### **CONTRAINDICACIONES**

PAKLITAXFIL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa a paclitaxel o a alguno de los excipientes, especialmente al ricinoleato de macroglicérol.

PAKLITAXFIL no deberá utilizarse en pacientes con un recuento de neutrófilos  $<1,5 \times 10^9/l$  ( $<1,0 \times 10^9/l$  en pacientes con SK).

PAKLITAXFIL está también contraindicado en pacientes con SK que sufren infecciones concurrentes, severas y no controladas.

PAKLITAXFIL está contraindicado durante la lactancia.

Basado en la presencia del alcohol etílico/etanol como excipiente, no deberá ser administrado en personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños.

#### **ADVERTENCIAS**

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

Los pacientes deben recibir un tratamiento previo con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H<sub>2</sub>.

El paclitaxel debe administrarse previamente al cisplatino cuando se utilizan en combinación.

**Reacciones de hipersensibilidad significativas** (caracterizadas por disnea e hipotensión que requirieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada) han ocurrido en  $<1\%$  de los pacientes que recibieron paclitaxel después de la premedicación adecuada. Estas reacciones son probablemente mediadas por la

6317

histamina. En el caso de reacciones severas de hipersensibilidad, la infusión de paclitaxel se deberá suspender inmediatamente; el tratamiento sintomático deberá iniciarse y el paciente no será expuesto nuevamente al fármaco.

**Supresión de la médula ósea** (principalmente neutropenia) es la toxicidad limitante de la dosis. Se deben efectuar recuentos sanguíneos con frecuencia. Los pacientes no deben ser tratados de nuevo con paclitaxel hasta recuperar un valor de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ( $\geq 1,0 \times 10^9/l$  para pacientes con SK) y un valor de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$  ( $\geq 75 \times 10^9/l$  en pacientes con SK). En un ensayo clínico con pacientes con diagnóstico de Sarcoma de Kaposi, la mayoría de los pacientes recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

En raras ocasiones se han reportado **anomalías severas de la conducción cardíaca** con paclitaxel como agente único. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción durante la administración de paclitaxel, se administrará la terapia apropiada y se realizará una monitorización cardíaca continua durante el tratamiento posterior con paclitaxel.

Se han observado casos de hipotensión, hipertensión y bradicardia durante la administración de paclitaxel; los pacientes suelen ser asintomáticos y por lo general no requieren tratamiento. Se recomienda monitorizar con frecuencia los signos vitales, especialmente durante la primera hora de infusión de paclitaxel.

En pacientes con CPCNP se observaron eventos cardiovasculares severos con una frecuencia mayor que en los pacientes con carcinoma de mama o de ovario. Se observó un único caso de insuficiencia cardíaca relacionada con paclitaxel en el ensayo clínico de Sarcoma de Kaposi vinculado a su cuadro de base de SIDA.

Cuando se utiliza paclitaxel en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico, deberá prestarse atención a la monitorización de la función cardíaca. Cuando los pacientes sean candidatos para el tratamiento con paclitaxel con estas combinaciones, deberán ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historia clínica, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o gammagrafía MUGA. La función cardíaca deberá ser monitorizada durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca, y los médicos deberán evaluar cuidadosamente la dosis acumulativa ( $mg/m^2$ ) de antraciclínicos administrada previamente, para decidir la frecuencia con la que realizarán las valoraciones posteriores de la función ventricular. Cuando las pruebas indiquen un deterioro de la función cardíaca, aunque el paciente permanezca asintomático, los médicos tratantes deben evaluar cuidadosamente los beneficios clínicos de continuar este tratamiento frente a la posibilidad de producir un daño cardíaco, que podría incluso ser irreversible. Si se continua con este tratamiento, la monitorización de la función cardíaca deberá ser más frecuente (por ejemplo, cada 1-2 ciclos).

Aunque la aparición de **neuropatía periférica** es frecuente, el desarrollo de síntomas severos es raro. En casos severos se recomienda una reducción de dosis del 20% (25% para pacientes con SK) en todos los ciclos subsiguientes de paclitaxel. En pacientes con CPCNP y en pacientes con cáncer de ovario, se observó que la administración de paclitaxel en infusión de 3 horas en combinación con cisplatino, en primera línea de tratamiento, provocó una mayor incidencia de neurotoxicidad severa en comparación con la administración de paclitaxel en monoterapia o de ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En los pacientes con **alteraciones de la función hepática** puede incrementarse el riesgo de toxicidad, especialmente mielosupresión de grado III-IV. No hay evidencia de que la toxicidad de paclitaxel se incremente cuando se administra como una infusión de 3 horas a pacientes con alteración leve de la función hepática. Cuando paclitaxel se administra como una infusión más prolongada, a pacientes con alteración moderada a severa de la función hepática, puede observarse un incremento de la mielosupresión. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para controlar el desarrollo de una mielosupresión severa. No se dispone de datos para recomendar un ajuste de dosis en pacientes

7317

FOLIO  
9

con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se dispone de datos para pacientes con colestasis basal severa. Los pacientes con insuficiencia hepática severa no deben ser tratados con paclitaxel.

Se debe tomar especial cuidado para evitar la administración intraarterial de paclitaxel, ya que luego de la administración intraarterial se observaron reacciones tisulares severas en pruebas de tolerancia local realizadas en animales.

Rara vez se han comunicado casos de **colitis pseudomembranosa**, incluidos los casos en que los pacientes no habían sido tratados de forma concomitante con antibióticos. Esta reacción se deberá considerar en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea severa o persistente que ocurran durante o poco después del tratamiento con paclitaxel.

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

En pacientes con SK, la **mucoositis severa** es poco común. Si se producen reacciones severas, la dosis de paclitaxel debe reducirse un 25%.

Dado que PAKLITAXFIL contiene 40% P/V de alcohol etílico, se deberán tener en cuenta los posibles efectos sobre el SNC y otros efectos.

No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

Este medicamento contiene ricinoleato de macrogolglicerol que puede causar reacciones alérgicas severas.

Los hombres y mujeres sexualmente activos y en edad fértil, y/o sus parejas, deben utilizar métodos anticonceptivos durante seis meses como mínimo después del tratamiento con paclitaxel.

## PRECAUCIONES


### Interacción con otras drogas y otras formas de interacción

El aclaramiento de paclitaxel no se ve afectado por la premedicación con cimetidina. El régimen de administración recomendado para paclitaxel en quimioterapia de primera línea del carcinoma de ovario es administrar paclitaxel antes de cisplatino. Cuando se administra paclitaxel antes que cisplatino, el perfil de seguridad de paclitaxel se corresponde con el descrito para su uso en monoterapia. Cuando paclitaxel fue administrado después de cisplatino, los pacientes mostraron una marcada mielosupresión y un descenso aproximado del 20% en el aclaramiento de paclitaxel. Los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino pueden sufrir un incremento del riesgo de alteraciones renales comparado al riesgo producido por cisplatino solo en cánceres ginecológicos.

Dado que la eliminación de la doxorubicina y de sus metabolitos activos puede reducirse cuando se administran paclitaxel y doxorubicina con poco tiempo de diferencia, la administración de paclitaxel para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico deberá tener lugar 24 horas después de la administración de doxorubicina.

El metabolismo de paclitaxel es catalizado, en parte, por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C8 y CYP3A4. Los ensayos clínicos han demostrado que la principal vía metabólica en seres humanos es el metabolismo de paclitaxel a 6 $\alpha$ -hidroxipaclitaxel, mediado por CYP2C8. La administración concomitante de ketoconazol, un potente inhibidor conocido de CYP3A4, no inhibe la eliminación del paclitaxel; por lo tanto ambos fármacos se pueden administrar juntos sin necesidad de ajuste de dosis. Los datos disponibles sobre otras posibles interacciones entre paclitaxel y otros sustratos/inhibidores del CYP3A4 son limitados. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar paclitaxel concomitantemente con medicamentos que se sabe que inhiben (por ejemplo, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo), o inducen (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, efavirenz, nevirapina) a CYP2C8 o CYP3A4.

Los estudios realizados en pacientes con SK, que tomaban múltiples medicaciones concomitantemente, sugieren que el aclaramiento sistémico de paclitaxel fue

  
MARIA PAULA BEZZI  
Apoderada Legal  
Laboratorios Filaxis S.A.

  
Dra. Lilliana Atassia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.



significativamente menor en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no en presencia de indinavir. La información disponible sobre las interacciones con otros inhibidores de proteasa es insuficiente. Por lo tanto, el paclitaxel se debe administrar con precaución en pacientes que reciban inhibidores de la proteasa como tratamiento concomitante.

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

El ricinoleato de macroglicérol puede producir lixiviación del DEHP de los envases plásticos de cloruro de polivinilo (PVC) en niveles que aumentan con el tiempo y la concentración. Por lo tanto, la preparación, conservación y administración de PAKLITAXFIL diluido deben efectuarse utilizando equipos que no contengan PVC.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

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

El paclitaxel ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en conejos y disminuir la fertilidad en ratas.

#### **Embarazo**

El paclitaxel ha demostrado ser teratogénico, embriotóxico y mutagénico en muchos sistemas experimentales. También embriotóxico y fetotóxico en conejos.

No hay datos sobre el uso de paclitaxel en mujeres embarazadas. Al igual que otros fármacos citotóxicos, paclitaxel puede causar daño fetal y por lo tanto no deberá ser utilizado durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Las mujeres deben ser aconsejadas para evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con paclitaxel, y deberán informar inmediatamente a su médico si esto ocurriera. Los hombres y mujeres sexualmente activos y en edad fértil, y/o sus parejas, deben utilizar métodos anticonceptivos durante seis meses como mínimo después del tratamiento con paclitaxel.

Los pacientes hombres deberán asesorarse sobre la crioconservación de esperma previo al tratamiento con paclitaxel debido a la posibilidad del desarrollo de esterilidad.

#### **Lactancia**

Se desconoce si el paclitaxel se excreta en la leche humana. El paclitaxel está contraindicado durante la lactancia. La lactancia deberá suspenderse durante la terapia con PAKLITAXFIL.

#### **Empleo en pediatría**

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia en niños (menores de 18 años). Por lo tanto, no se recomienda el uso de PAKLITAXFIL en pediatría.

#### **Empleo en insuficiencia hepática**

No se dispone de datos para recomendar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa no deben ser tratados con PAKLITAXFIL.

#### **Empleo en insuficiencia renal**

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal y no se cuenta con suficientes datos que permitan recomendar un ajuste de dosis.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse presente que PAKLITAXFIL contiene alcohol.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

La siguiente información hace referencia a la base de datos de seguridad global de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con paclitaxel en monoterapia en los ensayos clínicos. Como la población con SK es muy específica, al final de esta sección se presentan los datos de un estudio clínico con 107 pacientes.

La frecuencia y severidad de las reacciones adversas, son por lo general similares entre los pacientes que recibieron paclitaxel para el tratamiento del carcinoma de ovario, carcinoma de mama o CPCNP. Ninguna de las toxicidades observadas fue claramente influenciada por la edad.

La reacción adversa significativa más frecuente fue la **mielosupresión**. Un 28% de los pacientes presentaron neutropenia severa ( $<0,5 \times 10^9$  células/l) pero no se asoció con episodios febriles. Sólo el 1% de los pacientes experimentó neutropenia severa durante  $\geq 7$  días. Se reportó trombocitopenia en el 11% de los pacientes. Durante el estudio, un 3% de los pacientes presentaron al menos una vez un nadir en el recuento de plaquetas  $<50 \times 10^9/l$ . Se observó anemia en el 64% de los pacientes, siendo severa (Hb  $<5$  mmol/l) en sólo el 6% de los pacientes. La incidencia y severidad de la anemia están relacionadas con los valores basales de hemoglobina.

La **neurotoxicidad**, principalmente **neuropatía periférica**, fue más frecuente y severa con una infusión de  $175 \text{ mg/m}^2$  de 3 horas (85% de neurotoxicidad, 15% severa) que con una infusión de  $135 \text{ mg/m}^2$  de 24 horas (25% de neuropatía periférica, 3% severa) cuando se combinó paclitaxel con cisplatino. En pacientes con CPCNM y en pacientes con cáncer de ovario tratados con paclitaxel durante 3 horas seguido de cisplatino, ocurrió un aumento aparente en la incidencia de neurotoxicidad severa. La neuropatía periférica puede presentarse después del primer ciclo y empeorar con posteriores exposiciones a paclitaxel. En algunos casos, la neuropatía periférica fue la causa de la interrupción del tratamiento con paclitaxel. En general, los síntomas sensoriales mejoraron o desaparecieron varios meses después de suspender el tratamiento con paclitaxel. Las neuropatías preexistentes resultantes de terapias anteriores no son una contraindicación para la terapia con paclitaxel.

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

En dos pacientes ( $<1\%$ ) se observó **reacción de hipersensibilidad significativa** con posible desenlace fatal (definida como hipotensión que precisó tratamiento, angioedema, distrés respiratorio que requirió terapia broncodilatadora o urticaria generalizada). El 34% de los pacientes (17% de todos los ciclos) presentaron reacciones de hipersensibilidad leves. Estas reacciones leves, principalmente rubor y rash, no precisaron tratamiento ni impidieron continuar la terapia con paclitaxel.

**Reacciones en el sitio de la inyección** durante la administración intravenosa puede aparecer en el lugar de la inyección edema localizado, dolor, eritema e induración; ocasionalmente, la extravasación puede producir celulitis. Se han comunicado casos de necrosis cutánea y/o descamación, a veces relacionados con la extravasación. También puede ocurrir decoloración de la piel. En raras ocasiones se han comunicado recurrencias de reacciones cutáneas en el sitio de la extravasación previa, luego de la administración de paclitaxel en un sitio diferente. Hasta la fecha no se conoce un tratamiento específico para las reacciones por extravasación.

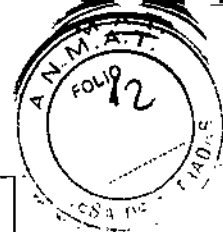
La siguiente tabla incluye las reacciones adversas asociadas con la administración de paclitaxel como agente único, administrado como una infusión de tres horas en enfermedad metastásica (812 pacientes tratados en ensayos clínicos) y las reportadas durante la vigilancia post-comercialización de paclitaxel\*.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando el siguiente criterio:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), muy raras ( $<1/10.000$ ), desconocidas (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

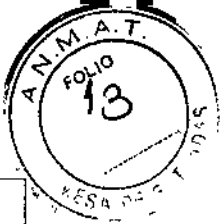
Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia / Reacciones adversas
<b>Alteraciones de</b>	Frecuente: elevación importante de la AST (TGO),

143



<b>laboratorio</b>	elevación importante de la fosfatasa alcalina Poco frecuente: elevación importante de la bilirrubina Rara *: aumento de la creatinina en sangre
<b>Trastornos cardíacos</b>	Frecuente: bradicardia Poco frecuente: cardiomiopatía, taquicardia ventricular asintomática, taquicardia con bigeminismo, bloqueo auriculoventricular y síncope, infarto de miocardio Muy rara*: fibrilación atrial, taquicardia supraventricular
<b>Trastornos hematológicos y del sistema linfático</b>	Muy frecuente: mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia Rara *: neutropenia febril Muy rara*: leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuente: neurotoxicidad (principalmente: neuropatía periférica) Rara *: neuropatía motora (con la resultante debilidad distal menor) Muy rara*: neuropatía autónoma (que produce íleo paralítico e hipotensión ortostática), convulsiones tonicoclónicas generalizadas (gran mal), convulsiones, encefalopatía, mareos, cefalea, ataxia
<b>Trastornos oculares</b>	Muy rara*: alteraciones del nervio óptico y/o alteraciones visuales (escotoma centelleante), particularmente en pacientes que han recibido dosis más altas que las recomendadas
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Muy rara*: ototoxicidad, pérdida de la audición, tinnitus, vértigo
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Rara*: disnea, derrame pleural, neumonía intersticial, fibrosis pulmonar, embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria Muy rara*: tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuente: náuseas, vómitos, diarrea, inflamación de la mucosa Rara*: obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis Muy rara*: trombosis venosa mesentérica, colitis pseudomembranosa, esofagitis, estreñimiento, ascitis, colitis neutropénica
<b>Trastornos de piel y de tejido subcutáneo</b>	Muy frecuente: alopecia Frecuente: alteraciones leves y transitorias de las uñas y de la piel Rara*: prurito, rash, eritema Muy rara*: síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, onicólisis (los pacientes en terapia deberán usar protección solar en manos y pies)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y</b>	Muy frecuente: artralgia, mialgia

7/2/07



<b>del tejido conectivo:</b>	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy rara*: anorexia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Muy frecuente: infección (principalmente de tracto urinario y del tracto respiratorio superior), con casos comunicados de desenlace fatal Poco frecuente: shock séptico Rara*: neumonía, peritonitis, sepsis
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy frecuente: hipotensión Poco frecuente: hipertensión, trombosis, tromboflebitis Muy rara*: shock
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>	Frecuente: reacciones en el sitio de administración (incluyendo edema localizado, dolor, eritema, induración, ocasionalmente la extravasación puede producir celulitis, fibrosis cutánea y necrosis cutánea) Rara*: astenia, fiebre, deshidratación, edema, malestar
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Muy frecuente: reacciones de hipersensibilidad leves (principalmente rubor y rash) Poco frecuente: reacciones de hipersensibilidad importantes que requieren tratamiento (por ejemplo, hipotensión, edema angioneurótico, dificultad respiratoria, urticaria generalizada, escalofríos, dolor de espalda, dolor torácico, taquicardia, dolor abdominal, dolor de extremidades, diaforesis e hipertensión) Rara*: reacciones anafilácticas Muy rara*: shock anafiláctico
<b>Trastornos hepato-biliares</b>	Muy rara*: necrosis hepática, encefalopatía hepática (ambos con casos comunicados de desenlace fatal)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Muy rara*: estado de confusión

Los pacientes con cáncer de mama que recibieron paclitaxel en el tratamiento adyuvante después del tratamiento AC experimentaron mayor toxicidad neurosensorial, reacciones de hipersensibilidad, artralgia/mialgia, anemia, infección, fiebre, náuseas/vómitos y diarrea que los pacientes que solo recibieron tratamiento AC. Sin embargo, la frecuencia de estos eventos fue consistente con el uso de paclitaxel como agente único, como se informó anteriormente.

**Tratamiento combinado**

La siguiente información se refiere a: dos ensayos principales para la quimioterapia de primera línea en el carcinoma de ovario (paclitaxel + cisplatino, >1050 pacientes), dos ensayos de fase III en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico: uno que investiga la combinación con doxorubicina (paclitaxel + doxorubicina: 267 pacientes), otro que investiga la combinación con trastuzumab (paclitaxel + trastuzumab: 188 pacientes) y dos ensayos de fase III para el tratamiento de CPCNP avanzado (paclitaxel + cisplatino, > 360 pacientes).

Cuando se administró paclitaxel en una infusión de tres horas seguido de cisplatino para la quimioterapia de primera línea del cáncer de ovario, se observó con mayor

*Maria Paula Bezzi*  
**MARIA PAULA BEZZI**  
 Apoderada Legal  
 Laboratorios Filaxis S.A.

*Eliana Ataxia de Torres*  
**Dra. Eliana Ataxia de Torres**  
 Directora Técnica  
 Laboratorios Filaxis S.A.

frecuencia y severidad: neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad en estos pacientes que en aquellos tratados con ciclofosfamida seguido de cisplatino. La mielosupresión pareció ser menos frecuente y severa con paclitaxel en infusión de tres horas seguido de cisplatino en comparación con ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En la quimioterapia de primera línea del cáncer de mama metastásico, cuando se administró paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup>) en infusión de 3 horas, 24 horas después de doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>), se reportó: neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea con mayor frecuencia y severidad en comparación con los datos de la terapia estándar FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>). En cambio, las náuseas y los vómitos fueron menos frecuentes y severos con el régimen paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup>) /doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) en comparación con los datos del régimen estándar FAC. El uso de corticosteroides podría haber contribuido a la menor frecuencia y severidad de las náuseas y los vómitos en el grupo de paclitaxel/doxorubicina.

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

Cuando se administró doxorubicina en combinación con paclitaxel para el cáncer de mama metastásico, se observaron **anomalías en la contracción cardíaca** ( $\geq 20\%$  de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) en el 15% de los pacientes frente al 10% con el régimen estándar FAC. Se observó **insuficiencia cardíaca congestiva** en  $<1\%$  tanto en grupo de tratamiento con paclitaxel/doxorubicina como en el grupo de tratamiento estándar FAC. La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes previamente tratados con antraciclinas dió como resultado un aumento de la frecuencia y la severidad de la **disfunción cardíaca** en comparación con los pacientes tratados con paclitaxel como agente único (NYHA Clase I/II 10% vs. 0%; NYHA Clase III/IV 2% vs 1%) y rara vez se ha asociado con la muerte (véase el prospecto de trastuzumab). Excepto en estos casos excepcionales, los pacientes respondieron al tratamiento médico adecuado.

Se han comunicado casos de **neumonitis por radiación** en pacientes que recibieron radioterapia concurrentemente.

#### **Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA**

A excepción de las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (ver más abajo), la frecuencia y severidad de las reacciones adversas son generalmente similares entre los pacientes con SK y los pacientes tratados con paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, en base a un estudio clínico con 107 pacientes.

#### **Trastornos hematológicos y del sistema linfático**

La mielosupresión fue la principal toxicidad limitante de dosis. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante. Durante el primer ciclo de tratamiento, se observó neutropenia severa ( $<0,5 \times 10^9$  células/l) en el 20% de los pacientes. Durante el período de tratamiento completo, la neutropenia severa se observó en el 39% de los pacientes. Se ha registrado neutropenia de más de 7 días en el 41% de los pacientes y de 30-35 días en el 8% de los pacientes. Remitió en

un plazo de 35 días en todos los pacientes con seguimiento. La incidencia de neutropenia de grado 4 con una duración  $\geq 7$  días fue del 22%.

Se reportó fiebre neutropénica relacionada con paclitaxel en el 14% de los pacientes y en el 1,3% de los ciclos de tratamiento. Hubo 3 episodios sépticos (2,8%) durante la administración de paclitaxel en relación con el medicamento con resultados fatales.

Se observó trombocitopenia en el 50% de los pacientes y fue severa ( $< 50 \times 10^9$  células/l) en el 9% de los mismos. Sólo el 14% experimentó una disminución en su recuento de plaquetas  $< 75 \times 10^9$  células/l, al menos una vez durante el tratamiento. Se reportaron episodios hemorrágicos relacionados con paclitaxel en  $< 3\%$  de los pacientes, pero fueron episodios localizados.

Se observó anemia (Hb  $< 11$  g/dl) en el 61% de los pacientes y fue severa (Hb  $< 8$  g/dl) en el 10% de los mismos. El 21% de los pacientes requirió transfusiones de glóbulos rojos.

#### **Trastornos hepatobiliares**

Entre los pacientes ( $> 50\%$  se les administraba inhibidores de la proteasa) con función hepática basal normal, se registraron aumentos en la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y la AST (TGO), del 28%, 43% y el 44%, respectivamente. Los aumentos fueron severos en el 1% de los casos.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis por paclitaxel. Cabe esperar que las complicaciones principales derivadas de la sobredosis sean: mielosupresión, neurotoxicidad periférica y mucositis. En casos de sobredosis, se deberá monitorizar estrechamente al paciente. El tratamiento de sobredosis debería estar dirigido a las toxicidades principales previstas.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**

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

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

#### **PRESENTACIÓN**

- Paklitaxil 30 mg/5 ml x1, x5 y x10 frascos ampollas.
- Paklitaxil 30 mg/5 ml x1, x5 y x10 frascos ampollas con set de infusión.
- Paklitaxil 100 mg/16,7 ml x1 frasco ampolla.
- Paklitaxil 100 mg/16,7 ml x1 frasco ampolla con set de infusión.
- Paklitaxil 150 mg/25 ml x1 frasco ampolla.
- Paklitaxil 150 mg/25 ml x1 frasco ampolla con set de infusión.
- Paklitaxil 300 mg/50 ml x1 frasco ampolla.
- Paklitaxil 300 mg/50 ml x1 frasco ampolla con set de infusión.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar por debajo de 25° C.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 45.348

Elaborado por:


Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica:

Liliana Alassia de Torres, Farmacéutica y Dra. en Química.

Fecha de última revisión:

  
MARÍA PAULA BEZZI  
Abogada Legal  
Laboratorios Filaxis S.A.

  
Dra. Liliana Alassia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.