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

DISPOSICIÓN Nº 1478

BUENOS AIRES, 06 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010643-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita el cambio de fórmula, nueva forma de conservación y la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto TAXOCRIS / PACLITAXEL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, 30,0 mg/5,0 ml; 100,0 mg/16,7 ml; 150,0 mg/25,0 ml; 300,0 mg/50,0 ml, autorizado por el Certificado Nº 44.810.

Que lo solicitado se encuadra en los términos legales de la Ley Nº 16.463, Decreto Reglamentario Nº 9763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros.: 1.890/92 y 177/93.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que existe en plaza productos con similar formulación y condición de expendio a la peticionada.

Que a fojas 1868 obra el informe técnico favorable del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 1947 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. el cambio de fórmula para el producto TAXOCRIS / PACLITAXEL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, 30,0 mg/5,0 ml; 100,0 mg/16,7 ml; 150,0 mg/25,0 ml; 300,0 mg/50,0 ml, que en lo sucesivo será: TAXOCRIS 30 mg: Cada ampolla contiene: Paclitaxel 30,00 mg, Aceite de castor polioxietilado 2,37 g, Ácido cítrico anhidro 5,75 mg, Alcohol absoluto 5,00 ml; TAXOCRIS 100 mg: Cada ampolla contiene: Paclitaxel 100,00 mg, Aceite de castor polioxietilado 7,93 g, Ácido cítrico anhidro

19,20 mg, Alcohol absoluto 16,70 ml; TAXOCRIS 150 mg: Cada ampolla contiene: Paclitaxel 150,00 mg, Aceite de castor polioxietilado 11,87 g, Ácido cítrico anhidro 28,75 mg, Alcohol absoluto 25,0 ml; TAXOCRIS 300 mg: Cada ampolla contiene: Paclitaxel 300,00 mg, Aceite de castor polioxietilado 23,74 g, Ácido cítrico anhidro 57,50 mg, Alcohol absoluto 50,00 ml, que será elaborada en: LABORATORIO QUALITY PHARMA, sito en General Villegas 1510, San Justo, Buenos Aires; y LABORATORIOS IMA S.A.I.C., sito en Calle Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; cuya condición de conservación será: Conservar a temperaturas inferiores a 25º C.

ARTICULO 2º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 1889 a 1892, 1913 a 1916 y 1939 a 1942, prospectos de fojas 1873 a 1888, 1897 a 1912 y 1922 a 1938, e información para el paciente de fojas 1893 a 1896, 1917 a 1921 y 1943 a 1946, desglosando de fojas 1889 a 1892, 1873 a 1888 y 1893 a 1896, para la Especialidad Medicinal denominada TAXOCRIS / PACLITAXEL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, 30,0 mg/5,0 ml; 100,0 mg/16,7 ml; 150,0 mg/25,0 ml; 300,0 mg/50,0 ml, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 3º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.810 cuando el mismo se presente acompañado de la copia

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

DISPOSICIÓN Nº 1478

autenticada de la presente Disposición.

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 al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-010643-12-1

DISPOSICIÓN Nº 1478

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANMAT FOLIO Nº 873 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

TAXOCRIS 30- 100- 150- 300
PACLITAXEL 30,0 mg/5,0 mL; 100,0 mg/16,7 mL; 150,0 mg/25,0 mL; 300,0 mg/50,0 mL
Solución Inyectable
Vía Intravenosa

Industria Argentina *Venta bajo receta archivada*

ADVERTENCIA

TAXOCRIS (Paclitaxel) debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer. El manejo adecuado de las complicaciones es posible sólo cuando se encuentran disponibles servicios de diagnóstico y tratamiento.

Se han observado casos de anafilaxia y reacciones graves de hipersensibilidad, caracterizadas por disnea e hipotensión que requieren tratamiento, angioedema y urticaria generalizada. Reacciones fatales han ocurrido en pacientes a pesar de la premedicación. Todos los pacientes deben recibir un tratamiento previo con corticosteroides, difenhidramina y antagonistas H2. Los pacientes que experimentan reacciones graves de hipersensibilidad a Paclitaxel no deben volver a ser tratados con el fármaco.

La terapia con TAXOCRIS no debe ser administrada a pacientes con tumores sólidos que presentan recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm^3 y no se debe administrar a pacientes con sarcoma de Kaposi asociado al SIDA, si el recuento basal de neutrófilos es inferior a 1000 células/mm^3. Con el fin de vigilar la incidencia de depresión de la médula ósea, principalmente neutropenia, que puede ser grave y causar infección, se recomienda realizar monitoreos frecuentes de los recuentos de células en sangre periférica en todos los pacientes que reciben TAXOCRIS.

FORMULA CUALICUANTITATIVA

TAXOCRIS 30 mg/ 5 mL
Cada frasco-ampolla de 5 mL contiene:

Paclitaxel	30,0 mg
Aceite de castor polioxietilado	2,37 g
Ácido cítrico anhidro	5,75 mg
Alcohol etílico	5,0 ml

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 06/Nov. 2013

ANMAT FOLIO Nº 1874 MESA DE ENTRADAS

TAXOCRIS 100 mg/ 16,7 mL
Cada frasco-ampolla de 16,7 ml contiene:

Paclitaxel	100,0 mg
Aceite de castor polioxietilado	7,93g
Ácido cítrico anhidro	19,20 mg
Alcohol etilico	16,7 ml

TAXOCRIS 150 mg/ 25,0 mL
Cada frasco-ampolla de 25,0 mL contiene:

Paclitaxel	150,0 mg
Aceite de castor polioxietilado	11,87 g
Ácido cítrico anhidro	28,75 mg
Alcohol etilico	25,0 ml

TAXOCRIS 300 mg/ 50 mL
Cada frasco-ampolla de 50,0 ml contiene:

Paclitaxel	300,0 mg
Aceite de castor polioxietilado	23,74 g
Ácido cítrico anhidro	57,5 mg
Alcohol etilico	50,0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico perteneciente al grupo de los ~~taxones~~ taxanos

INDICACIONES

TAXOCRIS está indicado como terapia de primera línea y subsiguiente en el tratamiento de carcinoma avanzado de ovario. Como terapia de primera línea, se indica el tratamiento de Paclitaxel en combinación con cisplatino.

Así mismo, TAXOCRIS está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama de nódulo positivo, administrado de forma secuencial a la quimioterapia estándar con doxorrubicina.

TAXOCRIS está indicado para el tratamiento del cáncer de mama luego de que hubiera fracasado la quimioterapia combinada para enfermedad metastásica o recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina, al menos que esté clínicamente contraindicada.

TAXOCRIS, en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas en pacientes que no son candidatos a cirugía potencialmente curativa y/o radioterapia.

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 06 Nov. 2013

ANMAT FOLIO Nº 1875 MESA DE ENTRADAS

TAXOCRIS está indicado para el tratamiento de segunda línea del sarcoma de Kaposi asociado al SIDA.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacodinamia:

Paclitaxel es un agente antimicrotubular que promueve el ensamblaje de los microtúbulos de dímeros de tubulina y estabilizándolos, impidiendo de esta manera la despolimerización. Esta estabilidad resulta de la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Además, Paclitaxel induce matrices anormales o "paquetes" de microtúbulos durante todo el ciclo celular y múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

Farmacocinética:

Tras la administración intravenosa de Paclitaxel, las concentraciones plasmáticas disminuyen de manera bifásica.

Según estudios *in vitro* publicados, realizados con microsomas hepáticos humanos y cortes de tejido, demostraron que paclitaxel es metabolizado principalmente por medio de la isoenzima CYP2C8 del citocromo P450, dando como metabolito principal 6a-hidroxipaclitaxel y dos metabolitos menores, 3'-p-hidroxipaclitaxel y 6a,3'-p-dihidroxipaclitaxel, a través de la isoenzima CYP3A4.

In-vitro, el metabolismo de paclitaxel en 6a-hidroxipaclitaxel logró inhibirse por medio de una serie de agentes (ketoconazol, verapamilo, diazepán, quinidina, dexametasona, ciclosporina, tenipósido, etopósido y vincristina), pero las concentraciones utilizadas fueron mayores que las que se encuentran in vivo después de la administración de dosis terapéuticas normales.

La testosterona, el 17a-etinil estradiol, el ácido retinoico y la quercetina, un inhibidor especifico de la isoenzima CYP2C8, también inhibieron la formación de 6a-hidroxipaclitaxel in vitro. La farmacocinética de paclitaxel también puede verse alterada *in vivo* como resultado de interacciones con compuestos que son sustratos, inductores o inhibidores de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4.

Según estudios publicados los parámetros farmacocinéticos de Paclitaxel después de las infusiones de 3 a 24 horas a dosis de 135 y 175 mg / m^2 fueron determinados en pacientes con cáncer de ovario. En base a los resultados que se obtuvieron en dicho estudio, se pudo observar que con la infusión de 24 horas de Paclitaxel se produjo un aumento del 30% de la dosis (135 mg / m^2 frente a 175 mg / m^2), aumentó la $C_{máx.}$ en un 87%, mientras que el AUC $_{(0 - \infty)}$ se mantuvo proporcional. Sin embargo, con una infusión de 3 horas, para un aumento del 30% de la dosis, la $C_{máx.}$ y el $AUC_{(0 - \infty)}$ se incrementaron en un 68% y 89%, respectivamente. El volumen de distribución aparente medio en estado estable, con la infusión de 24 horas de Paclitaxel, varió desde 227 hasta 688 l/m^2.

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 06/Nov. 2013

ANMAT FOLIO Nº 1876 MESA DE ENTRADAS

En trabajos publicados de estudios in vitro de unión a proteínas séricas, donde se utilizó concentraciones de Paclitaxel que iban desde 0,1 a 50 mg / mL, se observo que entre el 89-98% del fármaco se unia a dichas proteínas. Paralelamente se vio que la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectó la unión de paclitaxel a proteínas.
El efecto de la disfunción renal en la eliminación de paclitaxel no ha sido investigado.
Posibles interacciones de paclitaxel con medicamentos administrados de forma concomitante no se han investigado formalmente
La farmacocinética de Paclitaxel, también fue evaluada en pacientes adultos con cáncer que recibieron dosis únicas de 15 a 135 mg/m^2 administradas en infusiones de 1 hora (n = 15) ó 30 a 275 mg/m^2 administradas en infusiones de 24 horas (n = 54). Los valores de clearance corporal total y del volumen de distribución fueron consistentes.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Nota: El contacto del concentrado sin diluir con equipos de PVC plastificado o dispositivos utilizados para preparar las soluciones para infusión no es recomendable. Con el fin de reducir al mínimo la exposición del paciente al plastificante DEHP [di-(2-etilhexil) ftalato], que puede ser lixiviado de las bolsas de perfusión de PVC o de sets, las soluciones diluidas de Paclitaxel deben ser almacenadas en botellas (de vidrio, polipropileno) o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) y administrado a través de equipos de administración de polietileno.
Todos los pacientes deben ser premedicados antes de la administración de Paclitaxel, con el fin de evitar reacciones graves de hipersensibilidad. La premedicación puede consistir en Dexametasona 20 mg por vía oral administrados aproximadamente 12 y 6 horas antes de Paclitaxel, Difenhidramina (o su equivalente) 50 mg IV 30 a 60 minutos antes de Paclitaxel, y Cimetidina (300 mg) o Ranitidina (50 mg) IV 30 a 60 minutos antes de Paclitaxel.
Para los pacientes con **carcinoma de ovario**, los regímenes recomendados son los siguientes:

1. Para los pacientes no tratados previamente con carcinoma de ovario, uno de los regímenes recomendados es la administración cada 3 semanas. Al seleccionar el régimen apropiado, las diferencias en la toxicidad deben ser consideradas
    a. TAXOCRIS administrado por vía intravenosa durante 3 horas a una dosis de 175 mg/m^2 seguido de cisplatino en dosis de 75 mg / m^2, o
    b. TAXOCRIS administra por vía intravenosa durante 24 horas a una dosis de 135 mg/m^2 seguido de cisplatino en dosis de 75 mg / m^2.
2. En pacientes tratados previamente con quimioterapia para el carcinoma de ovario, Paclitaxel se ha utilizado en varias dosis y pautas, sin embargo, el régimen óptimo no está claro. La pauta recomendada es 135 mg / m^2 a 175 mg / m^2 administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas.

Farm. Mario D. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 06/Nov 2013

ANMAT FOLIO Nº 187 MESA DE ENTRADAS

Para los pacientes con **carcinoma de mama**, los regímenes recomendados son los siguientes

1. Para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos, el régimen recomendado es TAXOCRIS, a una dosis de 175 mg / m^2 por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas durante 4 cursos administrados de forma secuencial a la Doxorrubicina en quimioterapia de combinación. El ensayo clínico utiliza cuatro cursos de Doxorrubicina y Ciclofosfamida
2. Después del fracaso de la quimioterapia inicial para la enfermedad metastásica o recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante, TAXOCRIS a una dosis de 175 mg / m^2 administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas ha demostrado ser eficaz.

Para los pacientes con **carcinoma de pulmón de células no pequeñas**, el régimen recomendado, teniendo en cuenta cada 3 semanas, es TAXOCRIS administrado por vía intravenosa durante 24 horas a una dosis de 135 mg/m^2 seguido de cisplatino, 75 mg / m^2.

Para el tratamiento de segunda línea de los pacientes con **sarcoma de Kaposi asociado al SIDA**, se recomienda que TAXOCRIS sea administrado en dosis de 135 mg / m^2 por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas o en dosis de 100 mg / m^2 por vía intravenosa durante 3 horas cada 2 semanas (intensidad de la dosis 45 -50 mg/m2/semana).
Sobre la base de la inmunosupresión en los pacientes con enfermedad avanzada por VIH, se recomiendan las siguientes modificaciones:

1. Reducir la dosis de dexametasona como una de las tres drogas de premedicación a 10 mg por vía oral (en lugar de 20 mg PO);
2. Iniciar o repetir el tratamiento con TAXOCRIS sólo si el recuento de neutrófilos es por lo menos 1000 células / mm^3;
3. Reducir la dosis de los ciclos siguientes de TAXOCRIS en un 20% en los pacientes que experimentan neutropenia grave (neutrófilos <500 células / mm^3 durante una semana o más), y
4. Iniciar concomitante factor de crecimiento hematopoyético (G-CSF) según esté clínicamente indicado.

Para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos (mama ovario, y NSCLC), los ciclos de TAXOCRIS no deben repetirse hasta que el recuento de neutrófilos sea por lo menos 1500 células / mm^3 y el recuento de plaquetas al menos 100.000 células/mm^3. TAXOCRIS no debe administrarse a pacientes con sarcoma de Kaposi asociado al SIDA, si la línea de base o posterior recuento de neutrófilos es inferior a 1000 células / mm^3. Los pacientes que experimentan neutropenia grave (neutrófilos <500 células / mm^3 durante una semana o más) o neuropatía periférica grave durante

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 06/Nov. 2013

la terapia con TAXOCRIS deben tener la dosis reducida en un 20% para los ciclos subsiguientes de TAXOCRIS. La incidencia de la neurotoxicidad y la severidad de la neutropenia aumentan con la dosis.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden presentar mayor riesgo de toxicidad, las Recomendaciones para el ajuste de la dosis en pacientes con mielosupresión grado III-IV para el primer curso de la terapia se muestran en la tabla siguiente para ambas infusiones 3 y 24 horas. La reducción de la dosis en cursos posteriores debe basarse en la tolerancia individual. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca debido al desarrollo de mielosupresión profunda. Recomendaciones para la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática basados en datos de ensayos clínicos publicados (a):

Grado de Insuficiencia Hepática			
Nivel de Transaminasas		**Nivel de Bilirrubina (b)**	**Dosis recomendada de Paclitaxel (c)**
Infusión 24 horas			
< 2 x ULN	y	≤ 1.5 mg/dl	135 mg/m^2
2 a < 10 x ULN	y	≤ 1.5 mg/dl	100 mg/m^2
< 10 x ULN	y	1.6 - 7.5 mg/dl	50 mg/m^2
≥ 10 x ULN	o	> 7.5 mg/dl	No es recomendable
Infusión 3 horas			
< 10 x ULN	y	≤ 1.25 x ULN	175 mg/m^2
< 10 x ULN	y	1.26 – 2.0 x ULN	135 mg/m^2
< 10 x ULN	y	2.01 – 5.0 x ULN	90 mg/m^2
≥ 10 x ULN	o	> 5.0 x ULN	No es recomendable

(a) Esta serie de recomendaciones se basan en las dosis para los pacientes sin insuficiencia hepática de 135 mg / m^2 durante 24 horas o 175 mg / m^2 durante 3 horas, los datos no están disponibles para hacer recomendaciones de dosis de ajuste para otros regímenes (por ejemplo, para el sarcoma de Kaposi asociado al SIDA).

(b) Las diferencias en los criterios para los niveles de bilirrubina entre las infusiones durante 3 - y 24 horas se deben a diferencias en el diseño del estudio clínico.

(c) Las recomendaciones de dosis son para el primer curso de la terapia, la reducción de la dosis en los cursos posteriores deberían basarse en la tolerancia individual.

Preparación y medidas de precaución durante la administración

Deben realizarse procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación de los medicamentos contra el cáncer. Pautas sobre este tema han sido publicadas. Para reducir al mínimo el riesgo de exposición dérmica, siempre use guantes impermeables para el manejo de los viales que contienen Paclitaxel. Si su piel toma contacto con soluciones de Paclitaxel, lavar de manera inmediata y con abundante agua y jabón.

Después de la exposición tópica, se observo hormigueo; ardor y enrojecimiento. Si se toma contacto con las membranas mucosas, se debe lavar bien con agua. Luego de la

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

inhalación, se han reportado casos de disnea, dolor torácico, ardor en los ojos, dolor de garganta y náuseas.
Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda seguir de cerca el lugar de la perfusión de la posible infiltración durante la administración de drogas.

Preparación para la administración intravenosa
TAXOCRIS (Paclitaxel) solución inyectable debe ser diluido antes de la infusión. TAXOCRIS debe ser diluido en cloruro de sodio 0.9% para inyección USP, dextrosa al 5% para inyección USP, dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0.9% para inyección USP, o dextrosa al 5% en la inyección de Ringer a una concentración final de 0,3 a 1,2 mg / ml.
Las soluciones son física y químicamente estables durante 27 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25 ° C) y con las condiciones luminosas del medio. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración siempre que la solución y el envase lo permitan.
Después de la preparación, las soluciones pueden aparecer turbias, lo que se atribuye al vehículo de la formulación. No se han observado pérdidas significativas en la potencia después de la administración de la solución a través de un filtro en línea con una membrana microporosa (0,22 micrones).
Los datos recogidos por la presencia del plastificante extraído, DEHP [di-(2-etilhexil) ftalato] muestran un aumento de los niveles con el tiempo y la concentración cuando se preparan las soluciones en envases de PVC. En consecuencia, el uso de envases de PVC plastificado y equipos de administración no es recomendable. Las soluciones de TAXOCRIS deben ser preparadas y almacenadas en contenedores de vidrio, polipropileno o poliolefina. Sets de administración que no contengan PVC, como los que están forrados de polietileno, deben ser utilizados.
TAXOCRIS debe ser administrado a través de un filtro "en línea" con una membrana microporosa no mayor de 0,22 micrones.

CONTRAINDICACIONES
TAXOCRIS está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al Paclitaxel u otras drogas formuladas con aceite de castor polioxietilado.
TAXOCRIS no debe utilizarse en pacientes con tumores sólidos que tienen un recuento basal de neutrófilos <1.500 células / mm^3 o como tratamiento de segunda línea en pacientes con sarcoma de Kaposi asociado al SIDA con recuento basal de neutrófilos <1000 células / mm^3.

ADVERTENCIAS
Embarazo
Paclitaxel puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada.

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

ANMAT FOLIO Nº 680 MESA DE ENTRADAS

La administración de Paclitaxel durante el período de organogénesis a conejos en dosis de 3,0 mg / Kg. / día (aproximadamente 0,2 del máximo diario recomendado para la dosis humana sobre una base mg/m^2) causó embrio y fetotoxicidad, según lo indicado por la mortalidad intrauterina, aumento la resorción, y muertes fetales. También se observó toxicidad materna.
No se observaron efectos teratogénicos a 1,0 mg / Kg. / día (aproximadamente 1 / 15 de la máxima dosis diaria recomendada en humanos sobre una base mg / m^2); potencial teratogénico no se pudo evaluar a dosis más altas debido a la mortalidad fetal.
No se realizaron estudios sobre embarazadas. Si TAXOCRIS es administrado durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras realiza la terapia, debe ser informada del riesgo potencial de la droga. Aquellas mujeres en edad fértil con posibilidad de embarazarse deben ser aconsejadas de evitar el embarazo durante el tratamiento.

PRECAUCIONES
El contacto del producto concentrado sin diluir con equipos o aparatos de policloruro de vinilo plastificado (PVC) utilizados para preparar las soluciones para infusión no es recomendable. Con el fin de reducir al mínimo la exposición del paciente al plastificante DEHP [di-(2-etilhexil) ftalato], que puede ser lixiviado de las bolsas de infusión de PVC, o sets, las soluciones diluidas de Paclitaxel preferiblemente deben ser almacenadas en botellas (de vidrio, o polipropileno) o, en bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) y administrado a través de equipos de administración de polietileno.
Paclitaxel debe administrarse a través de un filtro "en línea" con una membrana microporosa no mayor de 0,22 micrones.

Interacciones medicamentosas
El metabolismo de Paclitaxel es catalizado por enzimas del citocromo P450: CYP2C8 y CYP3A4. Se debe tener precaución cuando Paclitaxel se administra concomitantemente con sustratos conocidos (por ejemplo, midazolam, buspirona, felodipino, lovastatina, eletriptán, el sildenafil, simvastatina, y triazolam), inhibidores (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, nefazodona itraconazol, ketoconazol, nelfinavir , ritonavir, saquinavir, y telitromicina), e inductores (por ejemplo, rifampicina y carbamazepina) del CYP3A4.
También debe tenerse precaución cuando Paclitaxel se administra concomitantemente con sustratos conocidos (por ejemplo, repaglinida y rosiglitazona), inhibidores (por ejemplo, gemfibrozilo), e inductores (por ejemplo, rifampicina) de CYP2C8.
Las posibles interacciones entre paclitaxel, un sustrato de CYP3A4, y los inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir), que son sustratos y / o inhibidores de CYP3A4, no han sido evaluadas en ensayos clínicos.

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

ANMAT FOLIO Nº 1881 MESA DE ENTRADAS

Hematología

La terapia con Paclitaxel no debe ser administrada a pacientes con un recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células / mm^3. Los pacientes no deben volver a ser tratados con los siguientes ciclos de Paclitaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel de > 1.500 células / mm^3 y las plaquetas se recuperen a un nivel de 100.000 células / mm^3. En el caso de la neutropenia grave (<500 células / mm^3 durante 7 días o más) durante un ciclo de tratamiento con Paclitaxel, se recomienda una reducción del 20% de la dosis en los ciclos sucesivos de la terapia.

Para los pacientes con enfermedad avanzada de VIH y sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, el Paclitaxel a la dosis recomendada para esta enfermedad, puede ser iniciado y repetirse si el recuento de neutrófilos es por lo menos de 1000 células / mm^3.

Reacciones de hipersensibilidad

Los pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a los productos que contengan aceite de castor polioxietilado por ejemplo, ciclosporina concentrado inyectable y tenipósido concentrado de inyección no deben ser tratados con Paclitaxel.

A fin de evitar la aparición de reacciones graves de hipersensibilidad, los pacientes tratados con Paclitaxel deben ser premedicados con corticosteroides (como dexametasona), difenhidramina y antagonistas H2 (como cimetidina o ranitidina). Los síntomas menores, como sofocos, reacciones cutáneas, disnea, hipotensión o taquicardia no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones graves, como la hipotensión que requiere tratamiento, la disnea que requiere broncodilatadores, angioedema o urticaria generalizada requieren la interrupción inmediata de paclitaxel y terapia sintomática agresiva.

Cardiovasculares

Hipotensión, bradicardia e hipertensión se han observado durante la administración de Paclitaxel, pero por lo general no requieren tratamiento. Se recomienda monitoreo frecuente de signos vitales, especialmente durante la primera hora de la infusión de Paclitaxel. Cuando Paclitaxel se utiliza en combinación con Doxorrubicina para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se recomienda la vigilancia de la función cardiaca.

Sistema Nervioso

A pesar de que la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de sintomatología severa es inusual y requiere una reducción de la dosis del 20% para todos los cursos posteriores de Paclitaxel.

Hepática

Existen pruebas limitadas de que la mielotoxicidad de Paclitaxel se puede exacerbar

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

ANMAT FOLIO Nº 1982 MESA DE ENTRADAS

en pacientes con bilirrubina sérica total> 2 veces el LSN.

Sitio de la inyección
Reacciones en el sitio de inyección, incluyendo reacciones secundarias a la extravasación, fueron generalmente leves y consistieron en eritema, sensibilidad, decoloración de la piel, o hinchazón en el sitio de la inyección. Eventos más graves como flebitis, celulitis, induración, exfoliación de la piel, necrosis y fibrosis han sido reportados.
El tratamiento específico para las reacciones de extravasación se desconoce en este momento.

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD
Se ha demostrado que Paclitaxel puede ser clastogénico *in vitro* (aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) e *in vivo* (ensayo de micronúcleos en ratones). Paclitaxel no fue mutagénico en el test de Ames o en el CHO / HGPRT - ensayo de mutación de genes.

Madres lactantes
Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, se recomienda que se suspenda la lactancia si reciben tratamiento con paclitaxel.

Uso pediátrico
La seguridad y la eficacia de Paclitaxel en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso geriátrico
De los 2.228 pacientes que recibieron Paclitaxel en ocho estudios clínicos que evaluaron su seguridad y eficacia en el tratamiento del cáncer avanzado de ovario, carcinoma de mama o CPNM, y 1570 pacientes elegidos al azar para recibir Paclitaxel en un estudio del cáncer de mama adyuvante, 649 pacientes (17%) tenían 65 años o más y 49 pacientes (1%) tenían 75 años o más. En la mayoría de los estudios, la mielosupresión grave fue más frecuente en pacientes de edad avanzada, en algunos estudios, la neuropatía severa fue más frecuente en pacientes de edad avanzada. En dos estudios clínicos en NSCLC, los pacientes ancianos tratados con Paclitaxel tuvieron una mayor incidencia de eventos cardiovasculares.
Las estimaciones de la eficacia parece similar en los pacientes ancianos y en pacientes más jóvenes, sin embargo, la eficacia comparativa no se puede determinar con confianza debido al escaso número de pacientes ancianos estudiados.
En un estudio del tratamiento de primera línea del cáncer de ovario, los pacientes ancianos tuvieron una supervivencia media menor que los pacientes jóvenes, pero no

Farm. Mario O. Melaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

ANMAT FOLIO Nº 1883 MESA DE ENTRADAS

hubo otro parámetro de eficacia que favoreciera a los más jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

Hematológicas:

La supresión de médula ósea fue la principal toxicidad limitante de la dosis de Paclitaxel. La neutropenia, la toxicidad hematológica más importante, fue dependiente de la dosis y fue rápidamente reversible.

Entre los pacientes tratados en la fase 3 del estudio de segunda línea de ovario con una infusión a 3 horas, el recuento de neutrófilos disminuyó por debajo de 500 células/mm^3 en el 14% de los pacientes tratados con una dosis de 135 mg / m^2 frente al 27% con una dosis de 175 mg / m^2 (p = 0,05). En el mismo estudio, la neutropenia grave (<500 células/mm^3) fue más frecuente con la infusión a las 24 horas que con la infusión a las 3 horas; la duración de la perfusión ha tenido un impacto mayor en la mielosupresión que la dosis. La neutropenia no pareció aumentar con la exposición acumulativa y no parece ser más frecuente ni más grave para los pacientes tratados previamente con radioterapia.

En el estudio en el que el Paclitaxel se administró a los pacientes con carcinoma de ovario a una dosis de 135 mg/m^2/24 horas en combinación con cisplatino en comparación con el grupo de control de ciclofosfamida más cisplatino, la incidencia de neutropenia de grado IV y de la neutropenia febril fueron significativamente mayores en el grupo tratado con Paclitaxel más cisplatino que en el grupo control.

Neutropenia de grado IV se produjo en el 81% del grupo tratado con Paclitaxel más cisplatino frente al 58% del grupo tratado con ciclofosfamida más cisplatino, y la neutropenia febril se produjo en el 15% y 4% respectivamente.

En el grupo tratado con Paclitaxel/cisplatino, hubo 35/1074 (3%) cursos con fiebre en la que se informó de la neutropenia de grado IV en algún momento durante el curso.

Cuando Paclitaxel seguido de cisplatino se administró a los pacientes con NSCLC en el estudio E COG, la incidencia de neutropenia de grado IV fue del 74% (Paclitaxel 135 mg/m^2/24 horas seguido de cisplatino) y del 65% (Paclitaxel 250 mg/m^2/24 horas seguido de cisplatino y G-CSF) en comparación con el 55% en los pacientes que recibieron cisplatino y etopósido.

La fiebre fue frecuente (12% de todos los cursos de tratamiento).

Episodios infecciosos se produjeron en el 30% de todos los pacientes y en el 9% de todos los cursos, estos episodios fueron fatales en el 1% de todos los pacientes, e incluyeron sepsis, neumonía y peritonitis. En el estudio de Fase 3 de segunda línea de ovario, los episodios infecciosos se registraron en el 20% y 26% de los pacientes tratados con una dosis de 135 mg/m^2 o 175 mg/m^2 en infusión de 3 horas, respectivamente.

Las infecciones del tracto urinario y las infecciones respiratorias altas fueron las complicaciones infecciosas más frecuentes. En la población de pacientes inmunodeprimidos con infección avanzada por el VIH y sarcoma de Kaposi relacionada al SIDA, el 61% de los pacientes informaron al menos una infección

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 06/Nov. 2013

ANMAT FOLIO Nº MESA DE ENTRADAS

oportunista.
El uso de terapia de apoyo, incluyendo el G-CSF, se recomienda para pacientes que han experimentado neutropenia grave.
Se informó trombocitopenia. Veinte por ciento de los pacientes experimentaron una caída en su recuento de plaquetas por debajo de 100.000 células / mm^3 al menos una vez durante el tratamiento, el 7% tenia un recuento de plaquetas <50.000 células / mm^3 en el momento de su peor punto más bajo. Se reportaron episodios de sangrado, en el 4% de todos los cursos y un 14% de los pacientes, pero la mayoría de los episodios hemorrágicos fueron localizados y la frecuencia de estos eventos no se relacionó con la dosis de Paclitaxel y el calendario.
En el estudio de fase 3 de segunda línea de ovario, se reportaron episodios de sangrado en el 10% de los pacientes, los pacientes no tratados con la infusión de 3 horas recibieron transfusiones de plaquetas. En el ensayo de carcinoma de mama adyuvante, la incidencia de trombocitopenia grave y transfusiones de plaquetas aumentó con la dosis de Doxorrubicina.
Anemia (Hb <11 g / dl) se observó en el 78% de los pacientes y fue grave (Hb <8 g / dl) en el 16% de los casos. No se observó relación consistente entre la dosis o el horario y la frecuencia de la anemia. Entre todos los pacientes con hemoglobina basal normal, el 69% se convirtió en anemia en estudio, pero sólo el 7% tenían anemia severa. Las transfusiones de glóbulos rojos se requieren en el 25% de todos los pacientes y en el 12% de las personas con niveles normales de hemoglobina.

Reacciones de hipersensibilidad (HSR)
Todos los pacientes recibieron premedicación antes de Paclitaxel. La frecuencia y la gravedad de HSR no se vieron afectadas por la dosis o el horario de la administración de Paclitaxel. Las reacciones de hipersensibilidad se observaron en el 20% de todos los ciclos y en el 41% de todos los pacientes. Estas reacciones fueron graves en menos del 2% de los pacientes y el 1% de los cursos.
No se observaron reacciones graves después de 3 cursos y los síntomas graves se produjeron generalmente en la primera hora de la infusión de Paclitaxel. Los síntomas más frecuentes observados durante estas reacciones graves fueron la disnea, sofocos, dolor de pecho y taquicardia. El dolor abdominal, dolor en las extremidades, sudoración e hipertensión se observó también.
Las reacciones de hipersensibilidad leves consistieron sobre todo en el lavado (28%), erupción (12%), hipotensión (4%), disnea (2%), taquicardia (2%) e hipertensión (1%). La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad se mantuvo relativamente estable durante el período de tratamiento. Se han reportado dolor de espalda, escalofríos y shock en asociación con reacciones de hipersensibilidad.

Cardiovasculares
La hipotensión, durante las 3 primeras horas de la infusión, se produjo en el 12% de todos los pacientes y el 3% de todos los cursos administrados. La bradicardia se

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

ANMAT FOLIO Nº 1886 MESA DE ENTRADAS

produjo durante las primeras 3 horas de infusión, en el 3% de todos los pacientes y el 1% de todos los cursos. Cambios en los signos vitales más frecuentes no causó síntomas y no requieren tratamiento específico, ni la interrupción del tratamiento.
Eventos cardiovasculares importantes, posiblemente relacionados con Paclitaxel como agente único se produjeron en aproximadamente el 1% de todos los pacientes. Estos eventos incluyen síncope, alteraciones del ritmo cardiaco, hipertensión y trombosis venosa. Las arritmias incluida taquicardia ventricular asintomática, bigeminismo y bloqueo AV completo que requiere la colocación de marcapasos. Anomalías en el Electrocardiograma (ECG) eran comunes entre los pacientes al inicio del estudio. Alteraciones del ECG en el estudio no suelen producir síntomas, no se limitan a la dosis, y no requieren intervención. Alteraciones del ECG se observaron en el 23% de todos los pacientes.
Se han reportado casos de infarto de miocardio. La insuficiencia cardiaca congestiva, incluyendo la disfunción cardiaca y la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda o insuficiencia ventricular, se ha informado en pacientes que han recibido quimioterapia, especialmente con antraciclinas.
Se han reportado casos de fibrilación auricular y taquicardia supraventricular.

Respiratoria
Neumonía intersticial, fibrosis pulmonar, y la embolia pulmonar se han divulgado. La neumonitis por radiación se ha informado en pacientes tratados con radioterapia concurrente. Casos de derrame pleural e insuficiencia respiratoria han sido reportados.

Neurológicas
La frecuencia y gravedad de las manifestaciones neurológicas fueron influenciadas por terapias anteriores y / o concomitante con agentes neurotóxicos.
En general, la frecuencia y gravedad de las manifestaciones neurológicas fueron dependientes de la dosis en los pacientes que recibieron Paclitaxel como agente único. La neuropatía periférica se observó en el 60% de todos los pacientes (3% severa) y en 52% (2% grave) de los pacientes sin neuropatía preexistente. La frecuencia de la neuropatía periférica aumentó con la dosis acumulada. La parestesia ocurre comúnmente en forma de hiperestesia. Los síntomas neurológicos se observaron en el 27% de los pacientes después del primer ciclo de tratamiento y en 34 al 51% del curso 2 a 10. La neuropatía periférica fue la causa de la suspensión de Paclitaxel en el 1% de todos los pacientes. Los síntomas sensoriales por lo general han mejorado o resuelto dentro de varios meses de suspensión de Paclitaxel.
Neuropatías preexistentes resultantes de tratamientos previos no son una contraindicación para el tratamiento con Paclitaxel.
Además de la neuropatía periférica, eventos neurológicos graves tras la administración de Paclitaxel han sido poco frecuentes (<1%) y han incluido la crisis de gran mal, síncope, ataxia y neuroencefalopatía.
Se han informado casos de neuropatía autónoma que resultó en íleo paralítico.

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

ANMAT FOLIO Nº 1886 MESA DE ENTRADAS

Alteraciones en el nervio óptico y / o alteraciones visuales (escotoma centelleante) también se han informado, sobre todo en pacientes que han recibido dosis más altas que las recomendadas. Estos efectos generalmente han sido reversibles. Sin embargo, los informes en la literatura de visión anormal en potenciales evocados en pacientes han sugerido daño persistente en los nervios ópticos.
Informes post-comercialización de ototoxicidad (pérdida de la audición y tinnitus) también se han recibido. Se han reportado casos de convulsiones, mareos, y dolor de cabeza.

Artralgia / mialgia
No hubo relación consistente entre la dosis o el horario de Paclitaxel y la frecuencia o la gravedad de artralgia / mialgia. El sesenta por ciento de los pacientes tratados experimentaron artralgia / mialgia, el 8% experimentó los síntomas severos. Los síntomas son generalmente transitorios, se produjeron dos o tres días después de la administración de Paclitaxel, resolviéndose a los pocos días. La frecuencia y severidad de los síntomas músculo esqueléticos no varió durante el período de tratamiento.

Hepática
No se observó relación entre las anormalidades de la función hepática y la dosis o pauta de administración de Paclitaxel. Entre los pacientes con función hepática normal, el 7%, 22% y 19% tuvieron elevaciones de la bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST (SGOT), respectivamente.
La exposición prolongada a Paclitaxel no se asoció con toxicidad hepática acumulativa.
Se ha reportado necrosis hepática y encefalopatía hepática con resultado de muerte.

Renal
Entre los pacientes tratados por sarcoma de Kaposi con Paclitaxel, 5 pacientes presentaron toxicidad renal de grado III o IV de gravedad. Un paciente con sospecha de nefropatía VIH de grado IV tuvo que interrumpir el tratamiento. Los otros 4 pacientes tenían insuficiencia renal con elevaciones reversibles de la creatinina sérica.
Los pacientes con cáncer ginecológico tratados con Paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de insuficiencia renal con la terapia combinada de Paclitaxel y cisplatino en los cánceres ginecológicos, en comparación con cisplatino solo.

Gastrointestinal (GI)
Náuseas / vómitos, diarrea y mucositis se informó en un 52%, 38% y el 31% de todos los pacientes, respectivamente. Estas manifestaciones fueron generalmente de leves a moderadas. La mucositis es dependiente de la pauta de administración y ocurre con más frecuencia con las infusiones de 24 horas que con las infusiones de 3 horas.
En pacientes con Sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA, náuseas / vómitos, diarrea

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

ANMAT FOLIO Nº 1380 MESA DE ENTRADAS

y mucositis se informó en un 69%, 79% y 28% de los pacientes, respectivamente. Se han reportados casos de obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica, deshidratación, estreñimiento esofagitis y ascitis. Enterocolitis neutropénica (tiflitis), a pesar de la co-administración de G-CSF, se observó en pacientes tratados con paclitaxel sólo y en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Reacciones en el sitio de reacción

Las reacciones en el sitio de inyección, incluyendo las reacciones secundarias a la extravasación, fueron generalmente leves y consistieron en eritema, sensibilidad, decoloración de la piel, o hinchazón en el sitio de la inyección.

Estas reacciones se han observado con mayor frecuencia con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas. Reacciones cutáneas recurrentes en el sitio de extravasación tras la administración de Paclitaxel en un lugar diferente, es decir, "recall," ha sido reportado.

El tratamiento específico para las reacciones de extravasación se desconoce en este momento.

Otros eventos clínicos

Se observó alopecia en casi todos (87%) los pacientes. Se han observado cambios transitorios de la piel debido a reacciones de hipersensibilidad relacionadas con Paclitaxel, pero no otras toxicidades en la piel fueron asociadas significativamente con la administración de Paclitaxel. Cambios en las uñas (cambios en la pigmentación o decoloración de la uña) fueron poco frecuentes (2%). El edema se informó en el 21% de todos los pacientes (17% de las personas sin edema de referencia), y sólo el 1% tuvo edema severo y ninguno de estos pacientes requirió la interrupción del tratamiento. El edema se observó en el 5% de todos los cursos para los pacientes con línea de base normal y no aumentó con el tiempo en el estudio.

Se han reportado casos de anormalidades de la piel relacionadas con la radiación de reiterada como erupción maculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

También se han reportado casos de conjuntivitis, aumento de lagrimeo, anorexia, estado confusional, fotopsia, flotadores visuales, vértigo, y el aumento de creatinina en sangre.

SOBREDOSIS

No hay antídoto conocido para la sobredosis con Paclitaxel. Las complicaciones primarias previstas en caso de una sobredosis consistirían en la supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 06/Nov. 2013

ANMAT FOLIO MESA DE ENTRADAS

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACION
Conservar a temperaturas inferiores a 25°C

PRESENTACION
TAXOCRIS 30 – Solución para Inyección: Caja x 1, 3 y 5 frascos ampolla
TAXOCRIS 100– Solución para Inyección: Caja x 1, 3 y 5 frascos ampolla.
TAXOCRIS 150– Solución para Inyección: Caja x 1, 3 y 5 frascos-ampolla.
TAXOCRIS 300– Solución para Inyección: Caja x 1 frasco ampolla y 1 set de infusión, 3 frascos ampollas y 3 sets de infusión y 5 frascos ampollas y 5 sets de infusión, siendo esta última para uso exclusivo en Hospitales.

"Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta"

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

"Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños."

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 44.810

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2436 (C1428AUN), Ciudad Autónoma Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Mario Malaspina. Farmacéutico.
Elaboración: General Villegas 1320/1520, San Justo, Prov. de Buenos Aires, Argentina

Lote: Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: .../.../...

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 06/Nov. 2013

ANMAT FOLIO Nº 188 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

TAXOCRIS 30

Paclitaxel 30,0 mg/5,0 mL

Solución para Inyección

Industria Argentina *Venta bajo receta archivada*

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla de 5 mL contiene:

Paclitaxel	30,0 mg
Aceite de castor polioxietilado	2,37 g
Ácido cítrico anhidro	5,75 mg
Alcohol etilico	5,0 ml

CONSERVACION

Conservar a temperaturas inferiores a 25°C

PRESENTACION

* TAXOCRIS 30– Solución para Inyección: Caja x 1 frasco ampolla.

"Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta"

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

"Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños."

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 44.810

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2436 (C1428AUN), Ciudad Autónoma Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Mario Malaspina. Farmacéutico.
Elaboración: General Villegas 1320/1520, San Justo, Prov. de Buenos Aires, Argentina

Lote: Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

* Mismo texto para envases que contienen 3, 5 y 10 frascos ampollas, siendo el último para Uso Exclusivo en Hospitales.

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 06/Nov. 2013

ANMAT FOLIO Nº 180 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

TAXOCRIS 100

Paclitaxel 100,0 mg/16,7 mL

Solución para Inyección

Industria Argentina *Venta bajo receta archivada*

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla de 16,7 ml contiene:

Paclitaxel	100,0 mg
Aceite de castor polioxietilado	7,93g
Ácido cítrico anhidro	19,20 mg
Alcohol etilico	16,7 ml

CONSERVACION

Conservar a temperaturas inferiores a 25°C

PRESENTACION

* TAXOCRIS 100– Solución para Inyección: Caja x 1 frasco ampolla.

"Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta"

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

"Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños."

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº: 44.810

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2436 (C1428AUN), Ciudad Autónoma Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Mario Malaspina. Farmacéutico.
Elaboración: General Villegas 1320/1520, San Justo, Prov. de Buenos Aires, Argentina

Lote: Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

*Mismo texto para envases que contienen 3, 5 y 10 frascos ampollas, siendo el último para Uso Exclusivo en Hospitales.

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 08/Nov. 2013

ANMAT FOLIO Nº 1881 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

TAXOCRIS 150

Paclitaxel 150,0 mg/25,0 mL

Solución para Inyección

Industria Argentina *Venta bajo receta archivada*

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla de 25,0 mL contiene:

Paclitaxel	150,0 mg
Aceite de castor polioxietilado	11,87 g
Ácido cítrico anhidro	28,75 mg
Alcohol etilico	25,0 ml

CONSERVACIÓN

Conservar a temperaturas inferiores a 25°C

PRESENTACION

TAXOCRIS 150– Solución para Inyección: Caja x 1 frasco-ampolla.

"Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta"

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

"Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños."

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº: 44.810

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2436 (C1428AUN), Ciudad Autónoma Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Mario Malaspina. Farmacéutico.
Elaboración: General Villegas 1320/1520, San Justo, Prov. de Buenos Aires, Argentina

Lote: Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

*Mismo texto para envases que contienen 3, 5 y 10 frascos ampollas, siendo el último para Uso Exclusivo en Hospitales.

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 06/Nov. 2013

1478

ANMAT FOLIO Nº 1832 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

TAXOCRIS 300

Paclitaxel 300,0 mg/50,0 mL

Solución para Inyección

Industria Argentina *Venta bajo receta archivada*

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla de 50,0 ml contiene:

Paclitaxel	300,0 mg
Aceite de castor polioxietilado	23,74 g
Ácido cítrico anhidro	57,5 mg
Alcohol etilico	50,0 ml

CONSERVACIÓN

Conservar a temperaturas inferiores a 25°C

PRESENTACIÓN

TAXOCRIS 300– Solución para Inyección: Caja x 1 frasco ampolla y 1 set de infusión, 3 frascos ampollas y 3 sets de infusión y 5 frascos ampollas y 5 sets de infusión, siendo esta última para Uso Exclusivo en Hospitales.

"Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta"

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

"Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños."

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº: 44.810

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2436 (C1428AUN), Ciudad Autónoma Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Mario Malaspina. Farmacéutico.
Elaboración: General Villegas 1320/1520, San Justo, Prov. de Buenos Aires, Argentina

Lote: Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

* Mismo texto para envases que contienen 3 frascos ampollas y 3 sets de infusión y 5 frascos ampollas y 5 sets de infusión, siendo esta última para Uso Exclusivo en Hospitales.

Farm. Mario O. Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 06/Nov. 2013

1478

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TAXOCRIS 30- 100- 150- 300

PACLITAXEL 30,0 mg/5,0 mL; 100,0 mg/16,7 mL;

150,0 mg/25,0 mL; 300,0 mg/50,0 mL

Solución para Inyección

Industria Argentina — Venta bajo receta archivada

Lea todo el folleto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento y cada vez que obtiene una nueva prescripción, ya que puede haber nueva información. Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.
Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico y/o farmacéutico.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre TAXOCRIS?
TAXOCRIS puede causar efectos secundarios graves, incluida la muerte. Se pueden producir reacciones alérgicas serias (anafilaxis) en personas que toman TAXOCRIS. La anafilaxis es una emergencia médica seria que puede causar la muerte y debe ser tratada de inmediato.
Informe inmediatamente a su médico si presenta alguno de estos signos y/o síntomas:

- Dificultad para respirar
- Inflamación repentina de cara, labios, lengua, garganta o dificultad para tragar
- Sarpullido o urticaria.

¿Qué es TAXOCRIS?
TAXOCRIS es un medicamento de venta bajo receta archivada que se utiliza para tratar algunas tipos de las siguientes enfermedades:

- Cáncer de ovario
- Cáncer de mama
- Cáncer de pulmón
- Sarcoma de Kaposi

Se desconoce si TAXOCRIS es seguro o efectivo en los niños.

¿Qué es el cáncer?
En condiciones normales, las células del organismo se dividen y crecen de manera ordenada y controlada. Las células hacen estas funciones para que el cuerpo humano pueda funcionar correctamente y se repare a sí mismo cuando lo necesite.

Farm. Mario Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 06/Nov. 2013

En cambio, las células del cáncer no son capaces de controlar su propio crecimiento. Aún no se conocen en profundidad las razones por las cuales ocurre esto.
Un tumor es una masa de células no sanas (células cancerosas) que se dividen y crecen rápidamente y de manera descontrolada. Cuando un tumor invade los tejidos sanos que lo rodean, se dice que se trata de un tumor maligno. Si no se lo detecta y se lo trata rápido, un tumor maligno puede diseminarse (producir metástasis) desde el sitio de origen hacia otras partes del cuerpo.

¿Quiénes NO deben ser tratados con TAXOCRIS?
Usted no podrá recibir TAXOCRIS si:

- Es alérgico a cualquiera de los ingredientes de TAXOCRIS.
- Es alérgico a los medicamentos que contienen Aceite de castor polioxietilado
- Tiene un bajo nivel de glóbulos blancos.

¿Qué debo informarle a mi médico antes de recibir TAXOCRIS?
Antes de recibir TAXOCRIS, debe infórmele a su médico sobre todos sus problemas clínicossobre todo si:

- Tiene problemas hepáticos
- Tiene problemas cardíacos
- Está embarazada o planea quedar embarazada. TAXOCRIS puede dañar a su bebe que esta por nacer. Consulte con su médico si está embarazada o planea estarlo.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si TAXOCRIS pasa a la leche materna. Usted y su médico deberán decidir que es conveniente, utilizar TAXOCRIS o amamantar.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que tome, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Sepa qué medicamentos toma. Armé una lista con todos los medicamentos que toma y muéstresela a su médico y farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

¿Cómo se administra TAXOCRIS?
TAXOCRIS es inyectado en una vena (infusión intravenosa (IV)) por su médico.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TAXOCRIS?
Informe a su médico de inmediato si tiene:

- Dolor de estómago intenso
- Diarrea severa

Los efectos secundarios más comunes de TAXOCRIS incluyen:

- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia) que lo hace sentir débil o cansado
- Pérdida de cabello
- Entumecimiento, hormigueo o ardor en manos o pies (neuropatía)
- Dolor de articulaciones y músculos
- Náuseas y vómitos
- Reacciones de hipersensibilidad: dificultad para respirar, inflamación repentina de cara, labios, lengua, garganta o dificultar para tragar, sarpullido o urticaria
- Diarrea
- Llagas en la boca o los labios (mucositis)

Farm. Mario Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

- Infecciones. Si tiene fiebre (temperatura superior a 38°C) u otro signo de infección, consulte de inmediato con su médico.
- Inflamación de manos, cara o pies
- Hemorragias
- Irritación en el sitio de inyección
- Baja presión arterial (hipotensión)

Comuníquese con su médico si tiene algún efecto secundario que le resulta molesto o que no desaparece.

"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"

Éstos no son todos los posibles efectos secundarios de TAXOCRIS. Para obtener más información, consulte con su médico o farmacéutico.
Llame a su médico para obtener asesoramiento profesional sobre los efectos secundarios.

Infamación general sobre el uso seguro y efectivo de TAXOCRIS
Los medicamentos a veces se recetan con fines distintos de los enumerados en un folleto de información para el paciente. No use TAXOCRIS para una afección para la cual no le fue recetado.
No proporcione TAXOCRIS a otra persona, aunque tenga los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarla.
Este folleto de información para el paciente sintetiza la información más importante sobre TAXOCRIS. Si desea obtener más información, consulte con su médico.

¿Cuáles son los ingredientes de TAXOCRIS?
Ingrediente activo: Paclitaxel.
Los ingredientes inactivos incluyen: Aceite de castor polioxietilado, ácido cítrico anhidro y alcohol etilico.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperaturas inferiores a 25°C

PRESENTACIÓN
TAXOCRIS 30 – Solución para Inyección: Caja x 1, 3 y 5 frascos ampolla
TAXOCRIS 100– Solución para Inyección: Caja x 1, 3 y 5 frascos ampolla.
TAXOCRIS 150– Solución para Inyección: Caja x 1, 3 y 5 frascos-ampolla.
TAXOCRIS 300– Solución para Inyección: Caja x 1 frasco ampolla y 1 set de infusión, 3 frascos ampollas y 3 sets de infusión y 5 frascos ampollas y 5 sets de infusión, siendo esta última para uso exclusivo en Hospitales.

Farm. Mario Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 06/Nov. 2013

1478

ANMAT FOLIO Nº 1806 MESA DE ENTRADAS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud
Certificado nº: 44.810

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2436 (C1428AUN)
Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina– Farmacéutico MN 12516
Elaboración: General Villegas 1320/1520 San Justo, Prov. de Buenos Aires, Argentina

Fecha de revisión última "..../..../....."

Farm. Mario Malaspina
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

NC Rev. 06/Nov. 2013