



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

2173

BUENOS AIRES, **02 MAR 2017**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014726-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GP PHARM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PACLITAXEL GP PHARM / PACLITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PACLITAXEL 30 mg - 100 mg - 150 mg - 300 mg, aprobada por Certificado N° 51.079.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

2173

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada PACLITAXEL GP PHARM / PACLITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PACLITAXEL 30 mg - 100 mg - 150 mg - 300 mg, aprobada por Certificado N° 51.079 y Disposición N° 4932/03, propiedad de la firma GP PHARM S.A., cuyos textos constan de fojas 206 a 259, para los prospectos y de fojas 261 a 284, para la información para el paciente.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° 2173

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4932/03 los prospectos autorizados por las fojas 206 a 223 y la información para el paciente autorizada por las fojas 261 a 268, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.079 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014726-16-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

2173

Dy. ROBERTO L...
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2173** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.079 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GP PHARM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4932/03.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008734-02-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4932/03.	Prospectos de fs. 206 a 259, corresponde desglosar de fs. 206 a 223. Información para el paciente de fs. 261 a 284, corresponde desglosar de fs. 261 a 268.-

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

R
C
3
1



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma GP PHARM S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
51.079 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....
02 MAR 2017

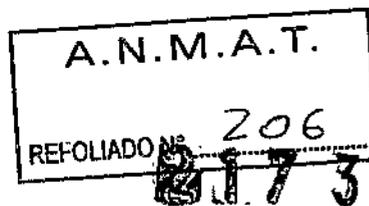
Expediente N° 1-0047-0000-014726-16-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

2173

Dr. ROBERTO LEDES
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



PACLITAXEL GP PHARM
PACLITAXEL
Solución Inyectable

02 MAR 2017

Industria Argentina – Venta bajo receta archivada

COMPOSICION

Cada frasco ampolla de PACLITAXEL GP PHARM 30 mg contiene:
 Paclitaxel.....30,00 mg
 Excipientes: Aceite de castor polietoxilado, Alcohol deshidratado csp 5 ml.

Cada frasco ampolla de PACLITAXEL GP PHARM 100 mg contiene:
 Paclitaxel.....100,00 mg
 Excipientes: Aceite de castor polietoxilado, Alcohol deshidratado csp 16,7 ml.

Cada frasco ampolla de PACLITAXEL GP PHARM 150 mg contiene:
 Paclitaxel.....150,00 mg
 Excipientes: Aceite de castor polietoxilado, Alcohol deshidratado csp 25 ml.

Cada frasco ampolla de PACLITAXEL GP PHARM 300 mg contiene:
 Paclitaxel.....300,00 mg
 Excipientes: Aceite de castor polietoxilado, Alcohol deshidratado csp 50 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antineoplásico.
Código ATC: L01C D01

INDICACIONES:

Carcinoma de ovario:

- **En primera línea de tratamiento del carcinoma de ovario**, el paclitaxel está indicado en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada o con tumor residual (> 1 cm) tras laparotomía inicial.
- **En segunda línea de tratamiento del carcinoma de ovario**, el paclitaxel está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras el fracaso de la terapia estándar con preparados que contienen platino.

Carcinoma de mama:

Como tratamiento adyuvante, el paclitaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama con metástasis en ganglios axilares, después de haber recibido tratamiento con antraciclina y ciclofosfamida (AC). El tratamiento adyuvante con paclitaxel deberá ser considerado como una alternativa a un tratamiento prolongado con AC.

Paclitaxel está indicado como tratamiento inicial del carcinoma de mama localmente avanzado o metastásico en combinación con antraciclinas en pacientes en las que el tratamiento con antraciclinas está indicado o en combinación con trastuzumab en aquellas pacientes que presenten una sobreexpresión de HER-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) en el rango


 Adriana M. E. Bava
 Farmacéutica Bioquímica
 Directora Técnica y Apoderada
 GP Pharm SA

d

2173



3+ determinado por inmunohistoquímica y en las cuáles no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

Como agente único el paclitaxel está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico de mama en pacientes en las que la terapia con antraciclina ha fracasado, o en las que no está indicada.

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado:

El paclitaxel en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) en pacientes que no son candidatos a cirugía potencialmente curativa y/o radioterapia.

Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA:

El paclitaxel está indicado para el tratamiento de los pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado (SK) vinculado al SIDA, en los cuales ha fracasado una terapia previa con antraciclina liposomal.

Los datos de eficacia que apoyan esta indicación son limitados.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: alcaloides vegetales y otros productos naturales, taxanos

Mecanismo de acción:

Paclitaxel es un agente antimicrotubular que promueve la unión de los microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos previniendo la despolimerización. Esta estabilidad resulta en la inhibición de la normal reorganización dinámica de la red de microtúbulos que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas.

Además, paclitaxel induce formaciones anormales o “manojos” de microtúbulos a través del ciclo celular y multiplica ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

Propiedades Farmacocinéticas:

Distribución

Después de la administración intravenosa de paclitaxel, las concentraciones plasmáticas declinan de manera bifásica.

La farmacocinética del paclitaxel se determinó tras infusiones de 3 y 24 horas a dosis de 135 y 175mg/m²:

Los estudios *in vitro* de unión a proteínas séricas humanas, utilizando concentraciones de paclitaxel que oscilaron entre 0,1 y 50 g/ml, indican que entre el 89-98% de la droga se unió; la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona, o difenhidramina no afectaron la unión a proteína del paclitaxel. El volumen medio de distribución en estado de equilibrio, osciló entre el 198 y el 688l/m², indicando una distribución extravascular y/o fijación tisular importantes.

La variabilidad intra-paciente en la exposición sistémica a paclitaxel fue mínima. No hubo evidencia de acumulación de paclitaxel con la administración de varios ciclos de tratamiento.

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

7/3



Linealidad/No linealidad

Con un tiempo de perfusión de 3 horas, el incremento de dosis presenta una farmacocinética no lineal. El incremento del 30% de la dosis de 135 mg/m² a 175 mg/m² produjo un aumento de los valores de concentración máxima en plasma C_{max} y del área debajo la curva de concentración plasmática AUC del 75% y del 81%, respectivamente.

Metabolismo o Biotransformación

La distribución de paclitaxel en humanos no ha sido elucidada totalmente. La recuperación acumulativa media del medicamento inalterado en orina fue de entre 1,3 y 12,6% de la dosis administrada, sugiriendo un aclaramiento no renal importante. El metabolismo hepático y la eliminación biliar podrían ser los mecanismos principales de la distribución de paclitaxel. La mayoría del paclitaxel parece metabolizarse principalmente por las enzimas del citocromo P450. Después de la administración de paclitaxel radiomarcado, se recuperó una media de radioactividad del 26 %, el 2% y el 6% en las heces como 6á-hidroxi paclitaxel, 3'-p-hidroxi paclitaxel y 6á-3'-p-hidroxi paclitaxel, respectivamente. La formación de estos metabolitos hidroxilados es catalizada por CYP2C8,-3 A4 y ambos -2C8 y -3 A4 respectivamente.

Eliminación

La farmacocinética de paclitaxel se determinó con dosis de 135 mg/m² y 175 mg/m² en perfusiones continuas de 3 y 24 horas. El valor medio estimado de la vida media de eliminación terminal osciló entre 3,0 y 52,7 horas, mientras que el aclaramiento corporal total fue de entre 11,6 y 24,0 l/h/m² (estimación no compartimental). El aclaramiento corporal total aparentemente se reducía con concentraciones plasmáticas elevadas de paclitaxel.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Farmacocinética en pacientes con sarcoma de Kaposi

Después de una dosis intravenosa de 100 mg/m² administrada por perfusión durante 3 horas a 19 pacientes con SK la media de C_{max} fue de 1530 ng/ml (rango del 761-2860 ng/mL) y la media de AUC fue de 5619 ng·h/mL (rango 2609-9428 ng·h/mL). El aclaramiento fue de 20,6 L/h/m² (rango 11-38 l/h/m²) y el volumen de distribución fue de 291 L/m² (rango 121-638 l/m²). El promedio de la vida media de eliminación terminal fue 23,7 horas (rango 12-33 horas).

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

La influencia de la disfunción renal o hepática en la eliminación de paclitaxel, después de una perfusión durante 3 horas, no ha sido investigada específicamente. Los parámetros farmacocinéticos de un paciente sometido a hemodiálisis que recibió una perfusión de paclitaxel de 3 horas (135mg/m²), se mantuvieron en el rango definido para los pacientes no dializados.

Paclitaxel en combinación con otros medicamentos:

En estudios clínicos en los que paclitaxel y doxorubicina se administran concomitantemente, la distribución y la eliminación de la doxorubicina y de sus metabolitos de doxorubicina se prolongó. La exposición total plasmática a la doxorubicina fue un 30% superior al administrarse paclitaxel

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

d

217300



inmediatamente después de la doxorubicina, que al administrarse con un intervalo de 24 horas entre ellos.

Respecto al uso de paclitaxel en combinación con otros tratamientos, por favor consulte el prospecto de cisplatino, de doxorubicina y de trastuzumab, para obtener información adicional sobre estos tres medicamentos.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

Todos los pacientes deben ser medicados previamente antes de recibir paclitaxel para prevenir reacciones de hipersensibilidad severas. Tal medicación puede consistir en dexametasona 20 mg vía oral (8 – 20mg para pacientes SK), administrado aproximadamente 12 y 6 horas antes de paclitaxel, dexametasona 20mg I.V. administrado 30 a 60 minutos antes de paclitaxel, difenhidramina (o su equivalente) 50 mg I.V. 30 a 60 minutos antes de paclitaxel, y cimetidina (300 mg) o ranitidina (50 mg) I.V. 30 a 60 minutos antes de paclitaxel.

Forma de administración

Paclitaxel debe administrarse a través de un filtro microporoso con un diámetro de poro = 0,22 μm (filtro en serie), y sólo bajo la supervisión de un oncólogo calificado en administración de agentes citotóxicos.

Tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de ovario: aunque se están investigando otras pautas de dosificación, se recomienda un régimen de combinación de paclitaxel y cisplatino. De acuerdo a la duración de la perfusión, se recomiendan dos dosis de paclitaxel: 175 mg/m^2 de paclitaxel por vía intravenosa durante tres horas, seguido de una dosis de 75 mg/m^2 de cisplatino cada tres semanas o 135 mg/m^2 de paclitaxel en una perfusión de 24 horas, seguido de 75 mg/m^2 de cisplatino, con un intervalo de tres semanas entre ciclos.

Tratamiento de segunda línea del carcinoma de ovario: se recomienda administrar paclitaxel en una dosis de ó 175 mg/m^2 , administrada por vía I.V. en un período de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre cada sesión.

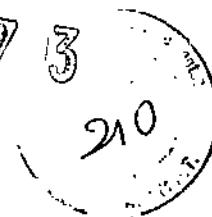
Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama: la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 , administrado por perfusión durante un período de tres horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos, durante 4 ciclos y a continuación del tratamiento AC.

Primera línea de quimioterapia de carcinoma de mama: cuando el paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina (50 mg/m^2), debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de paclitaxel es de 220 mg/m^2 administrado por vía intravenosa durante un período de tres horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos. En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 administrado por vía intravenosa durante un período de tres horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos. En combinación con trastuzumab la perfusión de paclitaxel puede comenzar al día siguiente de la dosis de inicio de trastuzumab o inmediatamente después de las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

d

2173



Segunda línea de quimioterapia de carcinoma de mama:

La dosis recomendada de paclitaxel es 175 mg/m² administrada durante un período de tres horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos.

Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado: se recomienda administrar paclitaxel en una dosis de 175 mg/m², administrada por vía I.V. en un periodo de 3 horas, seguido de cisplatino en una dosis de 80mg/m², con un intervalo de 3 semanas entre cada sesión.

Tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con el sida: se recomienda administrar paclitaxel en una dosis de 100 mg/m², administrada por vía I.V. en un período de 3 horas con un intervalo de 2 semanas.

Luego de la primera sesión las dosis de paclitaxel deben ser ajustadas de acuerdo a la tolerancia de cada paciente.

La administración de paclitaxel no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea de por lo menos 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas sea de al menos 100.000 células/mm³. A los pacientes que experimenten neutropenia severa (neutrófilos < 500 células/mm³ durante una semana o más) o neuropatía periférica severa durante la terapia con paclitaxel se les debería reducir la dosis en un 20% para los subsecuentes ciclos de paclitaxel.

Ajuste de dosis durante tratamiento

Pacientes con alteración hepática:

Los datos disponibles no son adecuados como para recomendar una modificación de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de Paclitaxel en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia.

Precauciones para su Administración: paclitaxel es una droga anticancerígena citotóxica por lo que se debe tener precaución en el manejo. La reconstitución debe llevarse a cabo por personal experimentado, en áreas designadas específicamente para ello, bajo condiciones de asepsia.

Deberán usarse guantes de protección. Si la solución de paclitaxel entra en contacto con la piel, lavar inmediatamente y profundamente con agua y jabón. En caso de exposición tópica los efectos pueden incluir hormigueo, ardor y enrojecimiento. Si entra en contacto con las membranas mucosas, lavar con agua. Debido a inhalación se ha reportado disnea, dolor torácico, quemazón en la garganta, y náuseas. La conservación refrigerada de viales cerrados puede formar precipitados que se redisuelven con una agitación ligera, o sin ella, cuando el preparado alcanza la temperatura ambiente. Esto no afecta a la calidad del producto. Si la solución permaneciera turbia o si quedara un precipitado insoluble, deberá desecharse el vial.

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

2173

211



Preparación para la Administración Intravenosa:

PACLITAXEL GP PHARM concentrado para infusión, debe ser diluido previo a la administración. La solución para infusión IV se prepara diluyendo el concentrado en Cloruro de Sodio 0,9 % para Inyección, Dextrosa 5% para Inyección, Dextrosa 5% y Cloruro de Sodio 0,9 % para Inyección o Dextrosa 5% en Ringer para inyección, hasta obtener una concentración final de 0,3 a 1,2mg/ml.

La estabilidad química y física de la perfusión reconstituida a 25°C es de 27 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si el producto no se usa inmediatamente el tiempo y condiciones de conservación serán responsabilidad del usuario

La solución diluida de paclitaxel, puede mostrarse turbia, atribuible a la formulación del vehículo. El paclitaxel debe perfundirse a través de un filtro en serie con una membrana microporosa con un diámetro de poro no superior a 0.22 µm. El ensayo de un sistema de perfusión usando un filtro en serie reveló que no se reducía de manera significativa la potencia.

Raramente, se ha notificado la aparición de precipitados durante la perfusión de paclitaxel, normalmente al final de la perfusión de 24 horas. Aunque no se ha establecido la causa de esta precipitación, probablemente está ligada a la sobresaturación de la solución. Para reducir el riesgo de precipitación, el paclitaxel debe ser usado tan rápido como sea posible después de la reconstitución y se deberá evitar la vibración o agitación excesivas. Los equipos de perfusión deberán lavarse concienzudamente antes de su uso. Se deberá examinar con regularidad el aspecto de la solución durante la perfusión, y en caso de aparecer precipitados, ésta deberá interrumpirse.

Para minimizar el riesgo a la exposición de las pacientes al DEHP (di-(e-etilhexil)ftalato), que podría formarse por lixiviación a partir de las bolsas de perfusión, los equipos de perfusión u otros equipos médicos de PVC, la solución reconstituida de paclitaxel para perfusión deberá conservarse en botellas que no sean de PVC (vidrio, polipropileno) o envases de plástico que no sean de PVC (polipropileno, poliolefina) y administrarse con equipos de perfusión revestidos de polietileno. Los filtros (p. ej. Ivex-2 Ø) con tubos cortos de PVC de entrada/salida no han dado lugar a lixivitaciones significativas de DEHP.

Estabilidad:

PACLITAXEL GP PHARM concentrado para perfusión, es estable hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase cuando se almacenan entre 2° y 8°C, en su envase original. El congelamiento no afecta de manera adversa al producto.

Si se refrigera, los componentes del PACLITAXEL GP PHARM pueden precipitar, pero se redisolven cuando alcanzan la temperatura ambiente con una pequeña o ninguna agitación. No hay impacto en la calidad del producto bajo estas circunstancias.

Las soluciones para infusión preparadas tal como se recomienda son estables a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y luz ambiente, por más de 27 horas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la utilización de citotóxicos. Teniendo en cuenta que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves, es necesario disponer de los equipos de emergencia adecuados para tratarlas.

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

2173

212



Dada la posibilidad de extravasación, durante la administración del fármaco, se recomienda controlar de cerca posibles infiltraciones en el lugar de la infusión.

Los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H₂ antes del tratamiento con paclitaxel.

Paclitaxel debe administrarse *antes* que cisplatino cuando se utilice en combinación.

La supresión de la médula ósea (principalmente neutropenia) es dosis-dependiente y su toxicidad es dosis-limitante. El nadir de neutrófilos se presenta en promedio a los 11 días. Paclitaxel no debería ser administrado a pacientes con recuento basal de neutrófilos de menos de 1.500 células/mm³.

Durante el tratamiento con paclitaxel debería instituirse el monitoreo frecuente del recuento hematológico. Los pacientes no deberían ser retratados con ciclos subsecuentes de paclitaxel hasta que los neutrófilos se recuperen y alcancen un nivel > 1.500 células / mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel de > 100.000 células/mm³. En el estudio clínico de pacientes con SK, la mayoría de los pacientes recibían tratamiento con factor estimulante de colonias granulocitos (G-CSF).

Hepáticas: en los **pacientes con alteración hepática** puede incrementarse el riesgo de toxicidad, especialmente de la mielosupresión grado III-IV. No hay evidencias de que la toxicidad de paclitaxel aumente cuando se administra en perfusión continua de 3 horas a pacientes con alteración moderada de la función hepática. Cuando paclitaxel se administra en perfusiones más prolongadas a pacientes con alteración moderada a grave de la función hepática, puede observarse un aumento de la mielosupresión. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar el desarrollo de mielosupresión grave. La información disponible no es suficiente para recomendar modificaciones en la dosificación de pacientes con alteración hepática leve o moderada.

No se dispone de datos en pacientes con colestasis grave. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como excipiente, se deberán tomar precauciones en cuanto a personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

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

Reacciones de Hipersensibilidad significativas: caracterizadas por disnea e hipotensión que requirieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada, se presentaron en < 1% de los pacientes que recibieron paclitaxel tras una premedicación adecuada. Estas reacciones probablemente estén mediadas por histamina. En caso de reacciones de hipersensibilidad grave, la


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

2173



213

perfusión de paclitaxel deberá interrumpirse de inmediato, iniciándose tratamiento sintomático. El paciente no recibirá tratamiento con paclitaxel de nuevo.

Cardiovascular: En algunas ocasiones se han comunicado **anomalías graves de la conducción cardíaca** durante el tratamiento con paclitaxel como agente único. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción cardíaca durante la administración de paclitaxel, será necesario iniciar una terapia adecuada, monitorizando cuidadosamente al paciente durante los ciclos posteriores con paclitaxel.

Se ha observado hipotensión, bradicardia e hipertensión durante la administración de paclitaxel, pero generalmente no requieren tratamiento. Ocasionalmente, las infusiones de paclitaxel deben ser interrumpidas o discontinuadas debido a la hipertensión inicial o recurrente. Se recomienda el frecuente monitoreo de los signos vitales, particularmente durante la primera hora de la infusión de paclitaxel. Los acontecimientos cardiovasculares graves fueron más frecuentes en pacientes con CPNM que en pacientes con cáncer de mama u ovario. Sólo se observó un caso de insuficiencia cardíaca relacionada con el uso de paclitaxel, en el estudio clínico de pacientes con SK asociado a SIDA.

En algunas ocasiones se han comunicado **anomalías graves de la conducción cardíaca** durante el tratamiento con paclitaxel como agente único. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción cardíaca durante la administración de paclitaxel, será necesario iniciar una terapia adecuada, monitorizando cuidadosamente al paciente durante los ciclos posteriores con paclitaxel.

Cuando el paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial del carcinoma de mama metastásico, debe prestarse una especial atención a la monitorización de la función cardíaca. Las pacientes que son candidatas al tratamiento con paclitaxel con estas combinaciones, deberán someterse a una revisión de la función cardíaca de base que incluya historial clínico, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o gammagrafía isotópica. La función cardíaca debe monitorizarse durante todo el período de tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización ayudará a identificar a aquellas pacientes que desarrollen disfunción cardíaca y el médico responsable deberá evaluar cuidadosamente la dosis acumulativa (mg/m^2) de antraciclina recibida para determinar con qué frecuencia debe realizarse la evaluación de la función ventricular. Si las pruebas indican un empeoramiento de la función cardíaca, aunque sea asintomática, el médico responsable deberá evaluar cuidadosamente los beneficios clínicos de esta terapia frente al potencial daño cardíaco, incluyendo la posibilidad de que produzca un deterioro cardíaco irreversible. Si se continúa con la administración del tratamiento, la monitorización de la función cardíaca deberá ser más frecuente (por ejemplo, cada 1-2 ciclos).

Sistema Nervioso: Aunque la presencia de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de sintomatología severa es inusual y requiere una reducción del 20% en la dosis para todos los cursos subsecuentes de paclitaxel. En pacientes diagnosticados de CPNM o de carcinoma de ovario se observó que paclitaxel administrado en perfusión de 3 horas junto con cisplatino, en primera línea de tratamiento, provocó una mayor incidencia de neurotoxicidad grave en comparación con la administración de paclitaxel en monoterapia o de ciclofosfamida seguida de cisplatino. Paclitaxel contiene alcohol deshidratado, por lo cual deberían considerarse los posibles efectos del alcohol en el Sistema Nervioso Central (SNC) y otros efectos del alcohol.


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

Se debe prestar especial atención para evitar la **administración intraarterial** de paclitaxel, ya que en estudios de tolerancia local realizados en animales, se han observado reacciones tisulares graves después de su administración intraarterial.

Raramente se ha notificado **colitis pseudomembranosa**, incluso en pacientes que no habían sido tratados con antibióticos. Esta reacción deberá ser **tenida en cuenta** en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea severa o persistente que aparecen durante, o inmediatamente después, del tratamiento con paclitaxel.

En el tratamiento del carcinoma de pulmón, el paclitaxel en combinación con radioterapia, con independencia de la secuencia de tratamiento, puede contribuir al desarrollo de **neumonitis intersticial**.

Mucositis grave: los casos de mucositis en pacientes con SK son raros. Si se producen estas reacciones severas, la dosis de paclitaxel debe reducirse un 25%.

Este medicamento contiene aceite de castor polioxetilado, que puede producir reacciones alérgicas graves.

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

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

INTERACCIONES

El aclaramiento de paclitaxel no se altera por la premedicación con cimetidina.

Se recomienda la administración de paclitaxel antes de cisplatino en el tratamiento de primera línea del carcinoma de ovario. Si el paclitaxel se administra antes que cisplatino, el perfil de las reacciones adversas se corresponde con el descrito para su uso como agente único. Cuando el paclitaxel se administra después del 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 insuficiencia renal, tal y como se evidencia en el tratamiento con cisplatino en monoterapia en los carcinomas ginecológicos.

La eliminación de doxorubicina y de sus metabolitos activos puede reducirse cuando se administran paclitaxel y doxorubicina seguidamente, por lo que se recomienda que el paclitaxel, como tratamiento inicial del carcinoma de mama metastásico, se administre 24 horas después de la doxorubicina.

El metabolismo de paclitaxel es catalizado, en parte, por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C8 y CYP3A4. Estudios clínicos han demostrado que la principal ruta metabólica en humanos



Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

2173 215



es el metabolismo de paclitaxel a 6 α -hidroxipaclitaxel, mediado por la CYP2C8. Basándose en los conocimientos actuales, no se espera ninguna interacción clínicamente relevante entre paclitaxel y otros sustratos del CYP2C8. La administración concomitante con ketoconazol, un potente y conocido inhibidor de CYP3A4, no inhibe la eliminación de paclitaxel en pacientes; por lo que ambos fármacos pueden ser administrados conjuntamente sin realizar ajustes de dosis. Los datos disponibles sobre otras posibles interacciones entre paclitaxel y otros sustratos/inhibidores de CYP3A4 son limitados. Por lo tanto, se debe tener cuidado al administrar conjuntamente paclitaxel con otros inhibidores (ej. eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo) o inductores conocidos (ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, efavirenz, nevirapina) de CYP2C8 o 3A4.

Los estudios llevados a cabo en pacientes con SK que consumían simultáneamente paclitaxel y otros medicamentos, indican que el aclaramiento de paclitaxel en el organismo es significativamente inferior en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no en presencia de indinavir. La información disponible sobre las interacciones con otros inhibidores de la proteasa es insuficiente. Por lo tanto, es necesario ser particularmente prudente durante la administración de paclitaxel en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de proteasas.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Paclitaxel ha demostrado ser tanto embriotóxico como fetotóxico en conejos, y disminuir la fertilidad en ratas.

Embarazo: No se dispone de información sobre el uso de paclitaxel en mujeres embarazadas. Al igual que otros fármacos citotóxicos, el paclitaxel puede producir daño fetal al administrarse en mujeres embarazadas. Por tanto, paclitaxel no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que sea estrictamente necesario. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas durante la terapia con paclitaxel, y que informen a su médico de inmediato si se produjera el embarazo.

Los/as pacientes sexualmente activos en edad fértil, o sus parejas, deben usar medidas anticonceptivas hasta 6 meses después de terminar el tratamiento con paclitaxel.

Lactancia: Se desconoce si la droga es excretada en la leche humana.

Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia. La lactancia deberá interrumpirse durante el tratamiento con paclitaxel.

Fertilidad: Paclitaxel ha demostrado reducir la fertilidad en ratas.

Los pacientes varones deben ser asesorados sobre la congelación de esperma antes de empezar el tratamiento con paclitaxel debido a la posible infertilidad que puede producir este tratamiento.


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

No se ha demostrado que el paclitaxel interfiera sobre esta capacidad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que paclitaxel contiene alcohol. La capacidad para conducir o utilizar maquinaria puede verse disminuida debido a la cantidad de alcohol de este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS:

Los datos que figuran en la tabla a continuación están basados en la experiencia de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con paclitaxel en monoterapia de ensayos clínicos.

Como la población SK es muy específica, al final de esta sección se presenta un apartado especial basado en un estudio clínico con 107 pacientes.

A menos que se indique lo contrario, la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas fue similar entre pacientes que recibieron paclitaxel para el tratamiento de carcinoma de ovario, carcinoma de mama o CPNM.

Ninguna de las toxicidades observadas estuvo claramente influenciada por la edad.

Hematológicas: La **supresión de la médula ósea** es la mayor toxicidad de paclitaxel y es dosis-limitante. La toxicidad hematológica más importante es la neutropenia, que es dosis-dependiente y esquema-dependiente y es en general, rápidamente reversible. Un 28% de los pacientes presentaron neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/l$), aunque no se asoció con episodios febriles. Tan sólo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante = 7 días. Se detectó **trombocitopenia** en el 11% de los pacientes. Durante el estudio, un 3% de los pacientes presentó un recuento de plaquetas nadir de $< 50 \times 10^9/l$ en al menos en una ocasión. Se observó **anemia** en un 64% de los pacientes, siendo grave (Hb $< 5 \text{mmol/l}$) en tan sólo un 6% de ellos. La incidencia y gravedad de la anemia están relacionadas con los valores basales de hemoglobina.

Reacciones de Hipersensibilidad: En 2 pacientes ($< 1\%$ de las pacientes) se observaron **reacciones de hipersensibilidad graves**, con posible desenlace fatal (definidas como hipotensión que precisaban tratamiento, angioedema, dificultad respiratoria que requirió de terapia broncodilatadora, o urticaria generalizada). En 34% de los pacientes (17% de todos los ciclos de tratamiento) se presentaron reacciones de hipersensibilidad leves. Estas reacciones leves, principalmente rubor y erupciones, no precisaron tratamiento ni impidieron continuar la terapia con paclitaxel.

Neurológicas: La **neurotoxicidad**, principalmente la **neuropatía periférica**, fue más frecuente y grave con 175 mg/m^2 en perfusión de tres horas (85% de neurotoxicidad, 15% grave) que con 135 mg/m^2 en perfusión de 24 horas (25% de neuropatía periférica, 3% grave) cuando se combinó paclitaxel con cisplatino. En pacientes con CPNM y pacientes con carcinoma de ovario tratados con paclitaxel durante tres horas, que recibieron cisplatino a continuación, apareció un incremento en la incidencia de neurotoxicidad grave. La neuropatía periférica puede presentarse después del primer ciclo, y empeorar con posteriores exposiciones a paclitaxel. En unos pocos casos, la



2173 217



neuropatía periférica fue la causa de la interrupción del tratamiento con paclitaxel. Los síntomas sensitivos mejoraron o desaparecieron varios meses después de la suspensión de paclitaxel. La presencia de neuropatía previa derivada de la administración de otras terapias, no constituye una contraindicación para el tratamiento con paclitaxel.

Artralgia/ Mialgia: En un 60% de los pacientes se detectaron **artralgias** o **mialgias**, y en el 13% de ellos fueron graves.

Reacción en el lugar de la inyección: incluyeron reacciones secundarias a la extravasación, fueron habitualmente leves y consistieron en eritema, sensibilidad, decoloración cutánea, o hinchazón en el lugar de la inyección. La extravasación puede producir ocasionalmente celulitis. Se han comunicado casos de necrosis cutánea y/o descamación, a veces relacionados con la extravasación. También se puede producir decoloración de la piel. En raras ocasiones se han comunicado recurrencias de reacciones cutáneas en el lugar de la extravasación previa, tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente.

En algunos casos la reacción en el lugar de la inyección también se produjo durante una infusión prolongada o se demoró de 1 semana a 10 días. Hasta el momento, se desconoce un tratamiento específico para las reacciones por extravasación. Dada la posibilidad de extravasación, es aconsejable un monitoreo cuidadoso del lugar de infusión por posibles filtraciones durante la administración de la droga.

Otros Eventos Clínicos: Se observó alopecia en la mayoría (87%) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos de alopecia se produjeron en menos de un mes después de iniciar el tratamiento con Paclitaxel unido a albúmina. Se espera una caída de pelo importante, >50 % en la mayoría de los pacientes que presenten alopecia.

Debajo se incluye una lista de los efectos adversos, asociados con la administración de paclitaxel en perfusión de tres horas, en enfermedad metastásica (812 pacientes tratados en ensayos clínicos) y efectos adversos recogidos de la vigilancia* post-comercialización de paclitaxel.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas a continuación se define utilizando el siguiente criterio: Muy frecuente (=1/10); frecuente (=1/100, < 1/10); poco frecuente (=1/1.000, < 1/100); rara (=1/10.000, < 1/1.000); muy rara (< 1/10.000), no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Infecciones e infestaciones	<p><i>Muy frecuente:</i> infección (principalmente del tracto urinario y del tracto respiratorio superior) con notificación de desenlace fatal.</p> <p><i>Poco frecuente:</i> shock séptico</p> <p><i>Rara(*) :</i> sepsis*, peritonitis*, neumonía*</p>
------------------------------------	--

Adriana M. E. Bava
 Farmacéutica - Bioquímica
 Directora Técnica y Apoderada
 GP Pharm S.A.

2173
218



Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	<p><i>Muy frecuente:</i> mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia</p> <p><i>Rara*:</i> fiebre neutropénica*</p> <p><i>Muy rara(*) :</i> leucemia mieloide aguda*, síndrome mielodisplásico*</p> <p><i>Frecuencia no conocida:</i> Coagulación intravascular diseminada (DIC)</p>
Trastornos del sistema inmunológico	<p><i>Muy frecuente:</i> reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y erupciones)</p> <p><i>Poco frecuente:</i> reacciones de hipersensibilidad graves que precisaron tratamiento (hipotensión, edema angioneurótico, dificultad respiratoria, urticaria generalizada, escalofríos, dolor de espalda, dolor torácico, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión)</p> <p><i>Rara(*):</i> reacciones anafilácticas*</p> <p><i>Muy rara(*) :</i> shock anafiláctico*</p>
Trastornos nutricionales y del metabolismo	<p><i>Muy rara(*) :</i> anorexia*</p> <p><i>Frecuencia no conocida:</i> síndrome de lisis tumoral *</p>
Trastornos psiquiátricos	<p><i>Muy rara(*):</i> síndrome confusional*</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p><i>Muy frecuente:</i> neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica)</p> <p><i>Rara(*):</i> neuropatía motora (dando lugar a debilidad distal menor)*</p> <p><i>Muy rara(*):</i> crisis epilépticas*, neuropatía autonómica (dando lugar a ileo paralítico e hipotensión ortostática)*, encefalopatía*, convulsiones, mareos*, ataxia*, cefalea*</p>
Trastornos oculares	<p><i>Muy rara (*):</i> alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotomas centellantes), especialmente en pacientes que recibieron dosis superiores a las recomendadas</p> <p><i>Frecuencia no conocida:</i> edema macular*, fotopsia*, células flotantes en el vítreo *</p>
Trastornos del oído y del laberinto	<p><i>Muy rara(*):</i> pérdida de la audición*, ototoxicidad*, tinnitus*, vértigo*</p>

Adriana M. E. Bava

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

Trastornos cardíacos	<p><i>Frecuente:</i> bradicardia</p> <p><i>Poco frecuente:</i> infarto de miocardio, bloqueo aurículo-ventricular, cardiomiopatía, taquicardia ventricular asintomática, taquicardia con extrasístoles, y síncope.</p> <p><i>Rara*:</i> insuficiencia cardíaca</p> <p><i>Muy rara(*):</i> fibrilación auricular*, taquicardia supraventricular*</p>
Trastornos vasculares	<p><i>Muy frecuente:</i> hipotensión</p> <p><i>Poco frecuente:</i> trombosis, hipertensión, tromboflebitis</p> <p><i>Muy rara(*):</i> shock*</p> <p><i>Desconocida:</i> flebitis</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	<p><i>Rara (*):</i> fallo respiratorio*, embolismo pulmonar*, fibrosis pulmonar*, neumonía intersticial*, disnea*, derrame pleural*.</p> <p><i>Muy rara(*):</i> tos*</p>
Trastornos gastrointestinales	<p><i>Muy frecuente:</i> diarrea, vómitos, náuseas, mucositis</p> <p><i>Rara:</i> obstrucción intestinal*, perforación intestinal*, colitis isquémica*, pancreatitis*</p> <p><i>Muy rara(*):</i> trombosis mesentérica*, colitis pseudomembranosa*, colitis neutropénica*, ascitis*, esofagitis*, estreñimiento*,</p>
Trastornos hepato biliares	<p><i>Muy rara(*):</i> necrosis hepática*, encefalopatía hepática*-(se han recogido casos de desenlace fatal para ambas condiciones)</p>
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	<p><i>Muy frecuente:</i> alopecia</p> <p><i>Frecuente:</i> alteraciones leves y transitorias de las uñas y de la piel.</p> <p><i>Rara(*):</i> prurito*, erupción cutánea*, eritema*</p> <p><i>Muy rara(*):</i> síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica*, eritema multiforme*, dermatitis exfoliativa*, urticaria*, onicolisis* (los pacientes deben protegerse las manos y los pies del sol)</p> <p><i>Frecuencia no conocida:</i> escleroderma*</p>
Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos	<p><i>Muy frecuente:</i> artralgia, mialgia</p> <p><i>Frecuencia no conocida:</i> lupus eritomatoso</p>

	sistémico*
Trastornos generales y del lugar de administración	<p><i>Frecuente:</i> reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo edema localizado, dolor, eritema, induración, extravasación puntual que puede causar celulitis, fibrosis y necrosis cutánea).</p> <p><i>Rara(*):</i> pirexia*, deshidratación*, astenia*, edema*, malestar*</p>
Pruebas de laboratorio	<p><i>Frecuente:</i> elevación importante de AST (SGOT), elevación importante de fosfatasa alcalina</p> <p><i>Poco frecuente:</i> elevación importante de bilirrubina</p> <p><i>Rara(*):</i> aumento de la creatinina en sangre*</p>

Pacientes con carcinoma de mama, que han recibido paclitaxel como tratamiento adyuvante después del esquema AC, experimentaron neurotoxicidad, reacciones alérgicas, artralgias/mialgias, anemia, infección, fiebre, náuseas/vómitos y diarrea más frecuentemente que las pacientes que solo reciben el tratamiento AC. La frecuencia de estas reacciones adversas está en concordancia con el de paclitaxel en monoterapia, como se ha mostrado más arriba.

Tratamiento combinado

La siguiente descripción se refiere a dos grandes estudios en primera línea de carcinoma de ovario (paclitaxel + cisplatino: más de 1050 pacientes); dos estudios fase III en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico: en uno de ellos se utilizó la combinación con doxorubicina (paclitaxel + doxorubicina: 267 pacientes); y en el otro la combinación con trastuzumab (un análisis de subgrupo preespecificado de paclitaxel + trastuzumab: 188 pacientes); y dos estudios fase III para el tratamiento de CPNM avanzado (paclitaxel + cisplatino: más de 360 pacientes)

Se observó neurotoxicidad, atralgia/mialgia e hipersensibilidad más grave y más frecuentemente en pacientes que habían recibido paclitaxel por perfusión durante 3 horas seguido de cisplatino para la quimioterapia en primera línea del carcinoma de ovario, que en aquéllos tratados con ciclofosfamida seguida de cisplatino. La mielosupresión apareció menos frecuentemente y en menor grado con la perfusión de paclitaxel durante 3 horas seguida por cisplatino, comparado con la ciclofosfamida seguida por cisplatino.

En la quimioterapia de primera línea del carcinoma de mama metastásico, la neutropenia, anemia, neuropatía periférica, atralgia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea fueron más graves y se observaron


 Adriana M. E. Bava
 Farmacéutica - Bioquímica
 Directora Técnica y Apoderada
 GP Pharm S.A.



más a menudo cuando el paclitaxel (220 mg/m²) se administró por perfusión durante 3 horas, 24 horas después del régimen de doxorubicina (50 mg/m²), comparado con el tratamiento estándar FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²). Parece ser que las náuseas y vómitos tuvieron lugar más raramente y fueron menos graves con el régimen de paclitaxel (220 mg/m²)/doxorubicina (50 mg/m²), comparado con el régimen estándar FAC. El uso de corticosteroides puede haber contribuido a disminuir la frecuencia y la severidad de las náuseas y vómitos en el grupo de paclitaxel/doxorubicina.

Cuando paclitaxel se administró en combinación con trastuzumab, en una perfusión de 3 horas, para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de mama metastásico, se notificaron más frecuentemente los siguientes acontecimientos, que cuando paclitaxel se administró como monoterapia (independientemente de la relación con paclitaxel o trastuzumab): fallo cardíaco (8% vs. 1%), infección (46% vs. 27%), escalofríos (42% vs. 4%), fiebre (47% vs. 23%), tos (42% vs. 22%), erupción (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 simplex (12% vs. 3%), lesión accidental (13% vs. 3%), insomnio (25% vs. 13%), rinitis (22% vs. 5%), sinusitis (21% vs. 7%), y reacción en el lugar de la inyección (7% vs. 1%). Algunas de estas diferencias en las frecuencias pueden deberse al mayor número y duración de los ciclos de tratamiento con la combinación paclitaxel /trastuzumab, frente a paclitaxel como monoterapia. Los acontecimientos adversos graves se notificaron con una frecuencia similar para paclitaxel /trastuzumab y para monoterapia con paclitaxel.

Cuando se administró doxorubicina en combinación con paclitaxel en el carcinoma metastático de mama, se observaron anomalías en la contractibilidad cardíaca (=20% de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda) en 15% de las pacientes, comparado con el 10% observado en los pacientes tratados con el régimen FAC. Se observó fallo cardíaco congestivo en < 1 % de los pacientes tratados, tanto con paclitaxel/doxorubicina, como con el esquema FAC. La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel, en pacientes tratados con anterioridad con antraciclina, dio como resultado un aumento en el número y gravedad de la **disfunción cardíaca**, en comparación con pacientes tratados con monoterapia de paclitaxel (New York Heart Association Clase I/II: 10% frente a 0%; NYHA Clase III/IV: 2% frente a 1%), aunque raramente se asociaron a muerte (ver prospecto de trastuzumab). Excepto en estos raros casos, los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado.

Se han notificado casos de **neumonitis por radiación** en pacientes que recibieron radioterapia concurrente.

Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA

Exceptuando las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (ver debajo), la frecuencia y gravedad de estas reacciones son generalmente similares en los pacientes con SK y en los pacientes


Ariana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

2173

222



tratados con paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos; según los datos del estudio clínico en el que se incluyeron 107 pacientes.

Alteraciones del sistema sanguíneo y linfático

La mielosupresión fue la principal toxicidad dependiente de la dosis. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante. Durante el tratamiento inicial se produjo neutropenia grave (< 500 células/mm³) en un 20% de los pacientes. Se observó neutropenia grave durante todo el tratamiento en un 39% de los pacientes. La neutropenia se observó durante > 7 días en un 41% de los pacientes y durante 30-35 días en un 8% de los pacientes. La neutropenia desapareció en 35 días en todos los pacientes examinados. La frecuencia de neutropenia de grado 4, que duró $= 7$ días, fue del 22%.

Se notificó fiebre neutropénica relacionada con paclitaxel, en un 14% de los pacientes y en un 1,3% de los ciclos de tratamiento. Se produjeron 3 episodios sépticos fatales (2,8%) durante la administración de paclitaxel, que estaban relacionados con el medicamento.

Se observó trombocitopenia en un 50% de los pacientes, y fue grave (< 50.000 células/mm³) en un 9% de los casos. Únicamente el 14% experimentó una caída en el número de plaquetas < 75.000 células/mm³, como mínimo una vez durante el tratamiento. Episodios de sangrado relacionados con paclitaxel se notificaron en $< 3\%$ de los pacientes. El sangrado fue localizado.

Se observó anemia (Hb < 11 g/dL) en un 61% de las pacientes, que fue grave (Hb < 8 g/dL) en un 10% de los casos. Se requirió de transfusión sanguínea de glóbulos rojos en un 21 % de los pacientes.

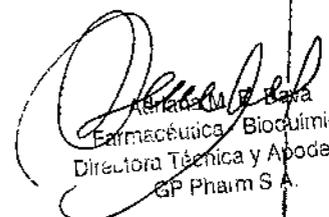
Alteraciones hepatobiliares:

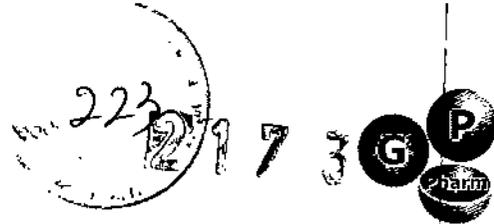
En las pacientes ($>50\%$ usaron inhibidores de proteasas) con función hepática normal (basal), el 28% tenía la bilirrubina elevada, el 43% la fosfatasa alcalina elevada, el 44% la ASAT (SGOT) elevada. Para cada uno de estos parámetros el aumento fue grave en un 1% de los casos.

CONTRAINDICACIONES:

PACLITAXEL GP PHARM está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel o a algunos de los excipientes especialmente al aceite de castor polietoxilado.

Paclitaxel está contraindicado durante el embarazo, y la lactancia y no debe utilizarse en pacientes con neutropenia con menos de 1500 neutrófilos / mm³. (< 1000 neutrófilos/mm³ para pacientes SK). Paclitaxel también está contraindicado en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el sida, que sufren infecciones concurrentes, graves e incontroladas.


Aracely B. Lora
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.



SOBREDOSIS:

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de paclitaxel. En caso de sobredosis, se monitorizar estrechamente al paciente. El tratamiento debe dirigirse a las principales formas de toxicidad previstas, que consisten en supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 y 0800 444 8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 333 0160

CONSERVACIÓN: conservar en heladera, entre 2 y 8 °C.

PRESENTACIONES:

Inyectable de 30 mg; 100 mg; 150 mg, 300 mg: envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 50 y 100 frascos ampolla, los dos últimos de venta hospitalaria.

Inyectable de 300 mg: envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 50 y 100 frascos ampolla, con guía para administrar soluciones, macrogotero de PVC Free y filtro de 0,2 micras; siendo los dos últimos de venta hospitalaria.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD ANMAT - Certificado N°: 51079

Elaborado en: Panamá 2121 (B1640DKC) Martinez – Prov. de Buenos Aires - Argentina

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica”

GP Pharm S.A.

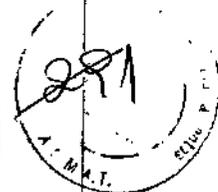
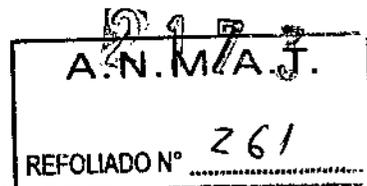
Panamá 2121 (B1640DKC) Martinez – Prov. de Buenos Aires – Argentina.

Dir. Técnico: Adriana Bava, Farmacéutica

Fecha de última revisión:

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

v



INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

PACLITAXEL GP PHARM PACLITAXEL Solución Inyectable

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

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

Contenido del prospecto:

1. Qué es PACLITAXEL GP PHARM y para qué se utiliza
2. Antes de usar PACLITAXEL GP PHARM
3. Cómo utilizar PACLITAXEL GP PHARM
4. Posibles efectos adversos de PACLITAXEL GP PHARM
5. Conservación de PACLITAXEL GP PHARM
6. Contenido del envase e Información adicional

1. QUÉ ES PACLITAXEL GP PHARM Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Paclitaxel pertenece a un grupo de medicamentos denominados taxanos, que se utilizan para el tratamiento del cáncer. Estos agentes actúan deteniendo la división celular natural y así previene el crecimiento de las células tumorales.

PACLITAXEL GP PHARM se utiliza para tratar:

Cáncer de ovario:

- como tratamiento de primera línea (después de la cirugía inicial en combinación con el medicamento a base de platino denominado cisplatino).
- después de haber probado con el tratamiento estándar con medicamentos que contienen platino, pero no ha funcionado.

Cáncer de mama:

- como tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada o extendida a otras partes del cuerpo (enfermedad metastásica). PACLITAXEL GP PHARM está indicado en combinación con una *antraciclina* (ej. doxorubicina) o con un medicamento llamado *trastuzumab* (en pacientes en los que no es adecuada la antraciclina y cuyas células


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm SA



cancerosas tienen una proteína en su superficie denominada HER 2, ver el prospecto de trastuzumab).

- después de la cirugía inicial tras el tratamiento con antraciclina y ciclofosfamida (AC) como tratamiento adicional.
- como tratamiento de segunda línea en pacientes que no han respondido a tratamientos estándar con antraciclina, o en los que no debe usarse dicho tratamiento.

Cáncer de pulmón no microcítico avanzado:

- en combinación con cisplatino, en pacientes en los que no es adecuada la cirugía y/o la radioterapia.

Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA:

- cuando se ha probado otro tratamiento (ej. antraciclina liposómica) pero no ha funcionado.

2. ANTES DE USAR PACLITAXEL GP PHARM

No use PACLITAXEL GP PHARM

- **Si es alérgico** (hipersensible) a paclitaxel o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento, especialmente al aceite de ricino polioxetilado.
- **Si tiene una cantidad demasiado pequeña de glóbulos blancos** en la sangre. Su médico le tomará muestras de sangre para comprobarlo.
- **Si está en periodo de lactancia.**
- **Si tiene infecciones graves e incontroladas y utiliza PACLITAXEL GP PHARM para el tratamiento del sarcoma de Kaposi.**

Si le ocurre algo de lo anterior, **hable con su médico antes de comenzar el tratamiento con PACLITAXEL GP PHARM.**

No se recomienda el uso de PACLITAXEL GP PHARM en niños (menores de 18 años).

Tenga especial cuidado con PACLITAXEL GP PHARM

Antes de iniciar el tratamiento con PACLITAXEL GP PHARM, se le darán otros medicamentos para **reducir al mínimo las reacciones alérgicas.**

- si experimenta **reacciones alérgicas graves** (por ejemplo, dificultad para respirar, falta de aliento, opresión en el pecho, caída de la presión sanguínea, mareo, aturdimiento, reacciones cutáneas como erupción o hinchazón).
- si tiene **fiebre, escalofríos intensos, dolor de garganta o úlceras en la boca** (signos de supresión de la médula ósea).
- si tiene **entumecimiento, hormigueo, sensaciones punzantes en la piel, sensibilidad al tacto, o debilidad en los brazos y las piernas** (signos de neuropatía periférica); puede ser necesaria una reducción de la dosis.
- si tiene **problemas hepáticos graves**; en ese caso no se recomienda el uso de PACLITAXEL GP PHARM.
- si tiene **trastornos de la conducción cardíaca.**


Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A

21713



- si desarrolla **diarrea intensa o persistente**, con fiebre y dolor de estómago, durante o inmediatamente después del tratamiento con PACLITAXEL GP PHARM. Podría tener inflamación de colon (colitis pseudomembranosa).
- si se ha sometido **previamente a radioterapia en el tórax** (porque puede aumentar el riesgo de inflamación pulmonar).
- si tiene la **boca con úlceras o enrojecida** (signos de mucositis) y está recibiendo tratamiento para el sarcoma de Kaposi. Puede necesitar una dosis inferior.

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

PACLITAXEL GP PHARM debe administrarse siempre en las venas.

La administración de PACLITAXEL GP PHARM en las arterias puede producir inflamación de las arterias, y puede presentar dolor, inflamación, enrojecimiento y calor.

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto es porque PACLITAXEL GP PHARM o el otro medicamento podrían no actuar como debieran, o usted puede ser más propenso a experimentar un efecto adverso.

La interacción significa que diferentes medicamentos pueden influirse el uno al otro. La interacción puede ocurrir y su médico necesita saber si está tomando PACLITAXEL GP PHARM junto con:

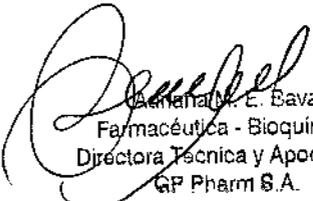
- **cisplatino** (para tratar el cáncer): PACLITAXEL GP PHARM debe administrarse antes del cisplatino. Puede ser necesario controlar su función renal con mayor frecuencia.
- **doxorubicina** (para tratar el cáncer): PACLITAXEL GP PHARM debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina, para evitar un alto nivel de doxorubicina en su cuerpo.
- efavirenz, nevirapina, ritonavir, nelfinavir u otros inhibidores de la proteasa, para el **tratamiento del VIH**. Puede ser necesario ajustar la dosis.
- eritromicina, un **antibiótico**. fluoxetina, un **antidepresivo** o gemfibrozilo, utilizado para **reducir el colesterol**. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de PACLITAXEL GP PHARM
- rifampicina, un **antibiótico para la tuberculosis**. Puede ser necesario un aumento de la dosis de PACLITAXEL GP PHARM.
- carbamazepina, fenitoína o fenobarbital, para la **epilepsia**.

Uso de paclitaxel con los alimentos y bebidas:

Paclitaxel no es alterado por la ingesta de alimentos y bebidas

Embarazo y lactancia:

Informe a su médico si está embarazada o piensa quedar embarazada antes de recibir tratamiento con PACLITAXEL GP PHARM. Si existe la posibilidad de poder quedar embarazada, **utilice un método anticonceptivo efectivo y seguro durante el tratamiento**. No debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Los pacientes mujeres y hombres en edad fértil, y/o sus parejas deben usar anticonceptivos durante al menos 6 meses después del tratamiento con paclitaxel.


Mariana E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

Los pacientes hombres deben buscar consejo sobre la crioconservación del esperma antes del tratamiento con paclitaxel debido a la posibilidad de infertilidad.

Informe a su médico si está en período de lactancia. Se desconoce si paclitaxel pasa a la leche materna. Deberá interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con PACLITAXEL GP PHARM. No reinicie la lactancia a menos que su médico se lo permita.

Conducción y uso de máquinas:

No se ha evaluado si paclitaxel interfiere sobre la capacidad de conducir.

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

Este medicamento contiene alcohol. Por lo tanto puede ser desaconsejable conducir inmediatamente después de un ciclo de tratamiento.

Información importante sobre alguno de los componentes de PACLITAXEL GP PHARM

- **contiene aceite de ricino** (aceite de ricino polioxiethylado al 50%) que puede producir reacciones alérgicas intensas. Si usted es alérgico al aceite de ricino, **informe a su médico antes de la administración de este medicamento.**
- **contiene alcohol** (aproximadamente 50% de etanol).

3. CÓMO UTILIZAR PACLITAXEL GP PHARM

- **Para reducir al mínimo las reacciones alérgicas**, se le darán otros medicamentos antes de la administración de PACLITAXEL GP PHARM. Estos medicamentos se le pueden administrar como comprimidos, como perfusión en una vena o ambos.
- Recibirá PACLITAXEL GP PHARM **mediante perfusión gota a gota** en una de sus venas (perfusión intravenosa), a través de un filtro en línea. La administración de PACLITAXEL GP PHARM la hará un profesional sanitario. Él o ella preparará la solución para perfusión antes de su administración. La dosis que reciba también dependerá de los resultados de sus controles sanguíneos. Dependiendo del tipo y de la gravedad del cáncer recibirá PACLITAXEL GP PHARM solo o en combinación con otros medicamentos anticancerosos.
- PACLITAXEL GP PHARM siempre debe ser administrado en una de sus venas durante un período de 3 ó 24 horas. Normalmente se administra cada 3 semanas (2 semanas en pacientes con sarcoma de Kaposi), a menos que su médico decida lo contrario. Su médico le informará sobre el número de ciclos de PACLITAXEL GP PHARM que necesita recibir.

Si tiene más dudas sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

Si le han administrado más PACLITAXEL GP PHARM del que debería:

No existe un antídoto conocido para la sobredosis por PACLITAXEL.

Usted recibirá tratamiento para sus síntomas.

Si usted piensa que le han administrado demasiado PACLITAXEL GP PHARM consulte con su médico inmediatamente.

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

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

2173

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

Si interrumpe el tratamiento con PACLITAXEL GP PHARM:

Su médico decidirá cuándo interrumpir el tratamiento con paclitaxel.

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



4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, PACLITAXEL GP PHARM puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente si nota algún signo de reacciones alérgicas.

Estas pueden incluir una o más de las siguientes:

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

Todos éstos pueden ser signos de efectos adversos graves.

Informe a su médico inmediatamente:

- Si tiene **fiebre, escalofríos intensos, dolor de garganta o úlceras en la boca** (signos de supresión de la médula ósea).
- Si tiene **entumecimiento o debilidad en los brazos y las piernas** (signos de neuropatía periférica).
- Si desarrolla **diarrea intensa o persistente**, con fiebre y dolor de estómago.

Efectos adversos muy frecuentes:

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

- Reacciones alérgicas menores como enrojecimiento, erupción, picor.
- Infecciones: principalmente infección respiratoria superior, infección del tracto urinario
- Falta de aliento
- Dolor de garganta o úlceras en la boca, dolor y enrojecimiento de la boca, diarrea, malestar (náuseas, vómitos)
- Pérdida de cabello
- Dolor en los músculos, calambres, dolor en las articulaciones
- Fiebre, escalofríos intensos, dolor de cabeza, mareo, cansancio, palidez, sangrado, aparición de cardenales más fácilmente de lo normal.
- Entumecimiento, hormigueo o debilidad en brazos y piernas (todos síntomas de neuropatía periférica)
- Las pruebas pueden mostrar: disminución del recuento de plaquetas, glóbulos blancos o rojos en la sangre, disminución de la presión arterial.

Efectos adversos frecuentes:

Es probable que afecten a hasta 10 de cada 100 personas.

- Cambios transitorios y leves de las uñas y la piel, reacciones en los lugares de la inyección (edema localizado, dolor y enrojecimiento de la piel).

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada.
GP Pharm S.A.

2173



- Las pruebas pueden mostrar: frecuencia cardíaca más lenta, elevación intensa de enzimas hepáticas (fosfatasa alcalina y AST – SGOT).

Efectos adversos poco frecuentes:

Es probable que afecten a hasta 10 de cada 1000 personas.

- Shock debido a infecciones (conocido como “shock séptico”)
- Palpitaciones, disfunción cardíaca (bloqueo AV), latido rápido del corazón, ataque cardíaco, dificultad respiratoria.
- Cansancio, sudoración, síncope, reacciones alérgicas significativas, flebitis (inflamación de una vena), hinchazón en la cara, labios, boca, lengua y garganta.
- Dolor de espalda, dolor torácico, dolor en las manos y los pies, escalofríos, dolor abdominal (en la tripa).
- Las pruebas pueden mostrar: elevación intensa de la bilirrubina (ictericia), presión arterial elevada, coágulos sanguíneos.

Efectos adversos raros:

Es probable que afecten a hasta 10 de cada 10.000 personas.

- Escasez de células sanguíneas blancas con fiebre y riesgo aumentado de infección (neutropenia febril).
- Afección de los nervios con sensación de debilidad en los músculos de los brazos y las piernas (neuropatía motora).
- Falta de aliento, embolismo pulmonar, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial, disnea, derrame pleural.
- Obstrucción intestinal, perforación intestinal, inflamación del colon (colitis isquémica), inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Prurito, erupción cutánea, enrojecimiento de la piel (eritema).
- Envenenamiento de la sangre (sepsis), peritonitis.
- Pírexia, deshidratación, astenia, edema, malestar.
- Reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente fatales (reacciones anafilácticas).
- Las pruebas pueden mostrar: aumento de la creatinina en sangre indicando alteración de la función renal.

Efectos adversos muy raros:

Es probable que afecten a hasta 10 de cada 100.000 personas.

- Ritmo cardíaco anómalo rápido (fibrilación atrial, taquicardia supraventricular)
- Alteración repentina en la forma de las células sanguíneas (leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico).
- Alteraciones del nervio óptico y/o visuales (estocoma centelleante).
- Pérdida o reducción de la audición (ototoxicidad), zumbidos en los oídos (tinnitus), vértigo
- Tos
- Coágulo sanguíneo en un vaso sanguíneo del abdomen y del intestino (trombosis mesentérica), inflamación del colon algunas veces con diarrea grave persistente (colitis pseudomembranosa, colitis neutropénica), edema (ascitis), esofagitis, estreñimiento.
- Reacciones graves de hipersensibilidad incluyendo fiebre, enrojecimiento de la piel, dolor en las articulaciones y/o inflamación del ojo (síndrome de Stevens-Johnson), descamación local de la piel (necrolisis epidérmica), enrojecimiento con rojez irregulares (exudativa), manchas (eritema multiforme), inflamación de la piel

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.



con ampollas y descamación (dermatitis exfoliativa), urticaria, uñas sueltas (los pacientes en tratamiento deben llevar protección solar en las manos y en los pies).

- Pérdida de apetito (anorexia).
- Reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente fatales con shock (shock anafiláctico).
- Función hepática alterada (necrosis hepática, encefalopatía hepática (ambos con casos notificados de resultados fatales).
- Estado de confusión

Efectos adversos con frecuencia no conocida

- Endurecimiento/engrosamiento de la piel (Esclerodermia).

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

5. CONSERVACIÓN DE PACLITAXEL GP PHARM

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice PACLITAXEL GP PHARM después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche y en el vial. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Antes de la dilución de PACLITAXEL GP PHARM:

- Conservar en heladera entre 2°C-8°C.
- Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
- La congelación no afecta adversamente a los viales no abiertos.
- Si se refrigera, los componentes de PACLITAXEL GP PHARM pueden precipitar, pero se redisolven cuando alcanzan la temperatura ambiente con una pequeña agitación. No hay impacto en la calidad del producto bajo estas circunstancias.

Después de la dilución de PACLITAXEL GP PHARM:

Las soluciones para infusión preparadas tal como se recomienda son estables a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y luz ambiente por más de 27 horas

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL

Composición de PACLITAXEL GP PHARM:

El principio activo es paclitaxel.

Cada ml de concentrado contiene 6 mg de paclitaxel.

Cada vial contiene 5, 16.7, 25 ó 50 ml (equivalente a 30, 100, 150 ó 300 mg de paclitaxel respectivamente).

Aspecto del producto y contenido del envase

PACLITAXEL GP PHARM (6 mg/ml concentrado para solución para perfusión) es una solución viscosa clara, incolora a ligeramente amarilla, en viales conteniendo 5 ml, 16.7 ml, 25 ml y 50 ml de concentrado para dilución.

Un vial de cada una de las concentraciones se envasa individualmente en un estuche junto con un prospecto.

Adriana M. E. Baya
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.

d

2173



El envase de la concentración 300 mg/50 ml contiene además una Guía para administrar la solución con macrogotero de PVC FREE y filtro de 0,2 micras.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de ANMAT:

[http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a ANMAT

responde: 0800-333-1234

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado N°: 51079

GP Pharm S.A.

Panamá 2121 (B1640DKC) Martínez – Prov. de Buenos Aires

Elaborado en: Panamá 2121 (B1640DKC) Martínez – Prov. de Buenos Aires

Fecha de la última revisión:

Adriana M. E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica y Apoderada
GP Pharm S.A.