



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-2580-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-58329370-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-58329370-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES DE ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PACLITAXEL MICROSULES / PACLITAXEL Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PACLITAXEL 30 ml/5 ml – PACLITAXEL 100 mg/17ml – PACLITAXEL 150 mg/25 ml – PACLITAXEL 300 mg/50 ml; aprobada por Certificado N° 48.987.

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

Que 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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MICROSULES DE ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PACLITAXEL MICROSULES / PACLITAXEL Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PACLITAXEL 30 ml/5 ml – PACLITAXEL 100 mg/17ml – PACLITAXEL 150 mg/25 ml –

PACLITAXEL 300 mg/50 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-07818830-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-07816494-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.987, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-58329370-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.03.21 18:18:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION
o=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.21 18:18:56 -03'00'

Proyecto de Prospecto para Profesional
Industria Argentina

PACLITAXEL MICROSULES

PACLITAXEL 30 mg/5 ml - 100 mg/17 ml - 150 mg/25 ml - 300 mg/50 ml

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Composición:

PACLITAXEL MICROSULES 30 mg/5 ml

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 30 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxietilado, Acido cítrico, Alcohol

PACLITAXEL MICROSULES 100 mg/17 ml

Paclitaxel 100 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxietilado, Acido cítrico, Alcohol

PACLITAXEL MICROSULES 150 mg/25 ml

Paclitaxel 150 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxietilado, Acido cítrico, Alcohol

PACLITAXEL MICROSULES 300 mg/50 ml

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 300 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxietilado, Acido cítrico, Alcohol

Todas las presentaciones contienen 6 mg de Paclitaxel por mililitro de solución.

ADVERTENCIA

Paclitaxel, solución inyectable debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterápicos.

IF-2019-01908898-APN-DERIVANMAT
GABRIEL MAEZ
MICROSULES S.A. de S.O.L.L.A.

El tratamiento adecuado de las complicaciones es posible únicamente cuando las instalaciones de diagnóstico y de tratamiento están disponibles.

Se han presentado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad severas caracterizadas por disnea e hipotensión que requieren tratamiento, angioedema y urticaria generalizada en 2-4% de los pacientes que recibieron Paclitaxel en estudios clínicos. Se presentaron reacciones fatales en pacientes, a pesar de la premedicación. Se debe administrar previamente corticosteroides, difenhidramina y antagonistas H₂ a todos los pacientes (ver Posología/Dosificación y Modo de Administración). Los pacientes que experimentan reacciones severas de hipersensibilidad no deben recibir nuevamente la droga.

No administrar Paclitaxel en pacientes con tumores sólidos que presentan valores iniciales menores de 1500 células/mm³ en el recuento de neutrófilos. Asimismo, no debe administrarse en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA si los valores iniciales en el recuento de neutrófilos son menores de 1000 células/mm³. Se recomienda llevar a cabo con frecuencia recuentos de sangre periférica en todos los pacientes que reciben Paclitaxel para controlar la aparición de supresión de médula ósea,-neutropenia primaria- que puede ser severa y producir infecciones.

Acción Terapéutica

Antineoplásico. Código ATC: L01CD01

Indicaciones

Carcinoma de ovario.

Paclitaxel está indicado como tratamiento de primera línea y quimioterapia subsecuente del Carcinoma de ovario avanzado o con enfermedad residual (>1 cm), tras laparotomía inicial. Cuando se lo utiliza como tratamiento de primera línea, se indica en combinación con Cisplatino.

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


GABRIEL MAEZ
FARMA SUDICAL
DIRECCION GENERAL
MAYAGUEZ
S.A. de S.U.I.A.

IF-2019-07908896-APN-DEMA/ANMAT

Carcinoma de mama

En el tratamiento adyuvante, paclitaxel está indicado para el tratamiento de aquellas pacientes con carcinoma de mama y ganglios positivos, después de haber recibido la combinación de antracicilina y ciclofosfamida, tratamiento (AC). El tratamiento adyuvante con paclitaxel debería considerarse como una alternativa a la continuación del tratamiento AC. Paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tanto en combinación con una antracicilina en pacientes en los que el tratamiento con antraciclinas está indicado o en combinación con trastuzumab, en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 en el rango 3+ determinado por inmunohistoquímica y en las cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

Como agente único, paclitaxel está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico de mama en pacientes que han fracasado, o no son candidatos a la terapia estándar con derivados de antracicilina.

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado:

Paclitaxel está indicado en combinación con cisplatino como el tratamiento de primera línea del carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPNM) en pacientes que no son candidatos para radioterapia o cirugía curativa.

Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA:

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

Los datos de eficacia que apoyan esta indicación son limitados

Características Farmacológica/Propiedades

Acción farmacológica

Paclitaxel es un agente antimicrotúbulo que promueve la unión de microtúbulos de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos evitando la despolimerización.

Dicha estabilidad da por resultado la inhibición de la reorganización normal de la red de microtúbulos que es fundamental para la interfase y las funciones mitóticas de las células.

Farmacocinética


GABRIEL SAEZ
FARMACÓLOGO
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS

IF-2019-07908896-APN-DGMA/ANMAT

Después de la administración intravenosa la concentración plasmática del Paclitaxel decae en forma bifásica. La rápida caída inicial representa la distribución al compartimiento periférico y una significativa eliminación de la droga. La última fase se debe en parte, a una liberación lenta de la droga desde el compartimiento periférico.

Con una perfusión de Paclitaxel durante 24 horas, un aumento del 30% de la dosis (135 mg/m² a 175 mg/m²) se incrementó la C_{max} a un 87%, mientras que la AUC (0-∞) permaneció proporcional. Sin embargo, con una perfusión de 3 horas, un aumento del 30% de la dosis, incrementó la C_{max} y AUC (0-∞) un 68% y 89%, respectivamente. El volumen de distribución aparente medio de la concentración de equilibrio, con una perfusión de Paclitaxel de 24 horas, oscila entre 227 a 688, l/m², indicando una distribución extravascular y/o unión tisular extensas de Paclitaxel.

Estudios "in vitro" de unión a proteínas plasmáticas humanas, indican que entre un 89 – 98% del Paclitaxel administrado se une a las proteínas.

La vida media de eliminación fue estimada dentro de un rango de 5,3 a 17,4 horas (4,6 – 4,7 desviación standard).

Posología/Dosificación – Modo de administración

Previamente a la administración de Paclitaxel, todos los pacientes deberán recibir una premedicación con corticosteroides, antihistaminicos y antagonistas-H₂, por ejemplo:

Fármaco	Dosis	Administración previa a Paclitaxel
Dexametasona	20 mg oral* o IV	Para administración oral 12 y 6 horas aproximadamente o para administración IV: 30 a 60 min.
Difenhidramina* *	50 mg IV	30 a 60 min
Cimetidina o Ranitidina	300 mg IV 50 mg IV	30 a 60 min

* 8-20 mg para pacientes SK

** o un antihistamínico equivalente; p, ej.: clorfeniramina 10 mg IV.


 GABRIEL KATZ
 FARMACIA
 CONSULTORIO
 MICHELLE
 S.A. DE C.V. S.C.I.A. TINA

IF-2019-07808896-APN-DEMAANMAT

La medicación de apoyo apropiada debe estar fácilmente disponible en caso de reacciones severas de hipersensibilidad.

Paclitaxel debe administrarse a través de un filtro en serie de una membrana microporosa $\leq 0,22 \mu\text{m}$.

Primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario:

Aunque se están estudiando otras pautas de dosificación, se recomienda un régimen de combinación de paclitaxel y cisplatino. De acuerdo a la duración de la perfusión, se recomiendan las siguientes dosis: 175 mg/m^2 de paclitaxel por vía intravenosa durante 3 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 3 semanas entre ciclos.

Segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario:

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 , administrado durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama:

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 administrado durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos, durante cuatro ciclos, y a continuación del tratamiento AC.

Primera línea de quimioterapia de carcinoma de mama:

Cuando 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 administrados por vía intravenosa durante un periodo de tres horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos.

Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 administrados por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos. 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 (para una posología más detallada, ver la Ficha Técnica de trastuzumab).

Segunda línea de quimioterapia de carcinoma de mama:

La dosis recomendada de paclitaxel es 175 mg/m^2 administrados durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.



GABRIEL ACEZ
FARMACIA
CALLE 10 N. 100-30
BOGOTÁ, D.C.

IF-2016-07908896-APN-DEMANNA MAT

Tratamiento del CPNM avanzado:

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrado durante un período de 3 horas, seguido de 80 mg/m² de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento de SK vinculado al SIDA:

La dosis recomendada de paclitaxel es de 100 mg/m², administrada en una perfusión intravenosa de 3 horas, cada dos semanas.

Las dosis posteriores de paclitaxel deberán administrarse según la tolerancia de cada paciente.

La administración de paclitaxel no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea \geq a 1.000/ mm³ y el de plaquetas \geq a 75.000/ mm³. Los pacientes que presenten una neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<$ 500/mm³ durante \geq 7 días), neuropatía periférica grave o mucositis (grado 3 o peor) deberán recibir una dosis reducida en un 25% hasta 75 mg/m² en los ciclos sucesivos.

Ajuste de dosis durante el tratamiento

El carcinoma de mama metastásico (CMM), cáncer de ovario (COM) y carcinoma de pulmón no microcítico avanzado (CPNM).

Los ciclos de paclitaxel no deben reanudarse hasta que el recuento de neutro filios se al menos de 1500 células/ mm³ y el de plaquetas se al menos de 100.000 células/ mm³. Los pacientes que presenten una neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<$ 500/mm³ durante una semana o más) o neuropatía periférica grave durante la terapia con paclitaxel deberá tener reducida la dosis en un 20% (CPNM y primera línea de tratamiento del cáncer de ovario) o a un 25 % (CMM y COM) para ciclo posteriores de paclitaxel.

Pacientes con mucositis (grado 2 o peor) durante la terapia de paclitaxel deberá reducir la dosis en un 25 % en los ciclos sucesivos.

Pacientes con alteración hepática:

Estudios en pacientes con alteración hepática no han sido realizados. Los datos disponibles no son adecuados como para recomendar una modificación de la dosis en los pacientes con alteración hepática moderada o medianamente severa. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.


GABRIEL DIAZ
MICH... 30
MICH...

IF-2019-01908896-APN-DEMA/ANMAT

Pacientes con alteración en la función renal:

Estudios en pacientes con alteración renal no han sido realizados y no hay suficientes datos como para recomendar una dosis.

Población pediátrica

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

Método de administración

Precauciones a tomar antes de manipular o administrar el medicamento.

La concentración de la solución para perfusión debe ser diluida y administrada solo por vía intravenosa

Modo de preparación

Paclitaxel Microsules solución concentrada, debe diluirse antes de la perfusión, en solución de cloruro de sodio al 0,9%, o dextrosa al 5%, o dextrosa Ringer al 5%, para obtener una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml. Después de la preparación, la solución puede presentar turbiedad atribuible al vehículo de la formulación.

Los productos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente para determinar la presencia de partículas o coloración antes de ser aplicados.

Estabilidad: Las soluciones diluidas de Paclitaxel son estables hasta 27 horas a temperatura ambiente, aproximadamente 25°C.

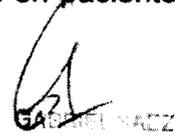
Contraindicaciones

Paclitaxel Microsules está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Paclitaxel o a cualquier otro componente de la fórmula (aceite de castor polioxi-etilado – Cremophor EL-).

Neutropenia.

Embarazo - Lactancia

Asimismo, no debe administrarse en pacientes con tumores sólidos que presentan valores iniciales en el recuento de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm³ ni en pacientes con



IF-2019-67808896-APN-DE...
MICRO...
S.A. de S. U. I. I. A.

sarcoma de Kaposi asociado a SIDA que presentan valores iniciales en el recuento de neutrófilos inferiores a 1.000 células/mm³.

Advertencias

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad significativas caracterizadas por disnea que requieren broncodilatadores 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 perfusión de paclitaxel deberá interrumpirse de inmediato, iniciándose tratamiento sintomático agresivo y el paciente no será expuesto de nuevo al fármaco.

Síntomas menores como sofocos o reacciones en la piel no requieren interrupción de la terapia

Los pacientes deben observarse atentamente durante el inicio del ciclo del tratamiento. Terapias apropiadas de apoyo deben estar disponibles en caso de reacciones de hipersensibilidad graves.

Hematología

La mielosupresión (principalmente la neutropenia) es la toxicidad limitante de dosis. Se deberán realizar recuentos sanguíneos con frecuencia. Los pacientes no podrán continuar con el tratamiento hasta recuperar una cifra de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK) y el de plaquetas hasta recuperar $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK). En el estudio clínico SK, la mayoría de los pacientes recibieron factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF).

Pacientes con neutropenia severa (500 células/mm³ durante 7 días o más) durante un ciclo de paclitaxel o sepsis neutropénica deberán reducir la dosis de paclitaxel en ciclos sucesivos.

Mucosistis

La mucositis moderada a severa es poco frecuente con la dosis recomendada y el calendario de paclitaxel. Sin embargo, si el tratamiento se debe continuar en el caso de reacciones moderadas o graves, la dosis de paclitaxel debe reducirse para los ciclos de pacli-



GABRIEL SAIZ
C. DE...
S.A. DE...
S.A. DE...

IF-2019-07808896-APN-DEMA-ANMAT

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

Anomalías en la conducción cardiaca y arritmias

En raras ocasiones se han comunicado anomalías graves de la conducción cardiaca con paclitaxel como agente único. Se han observado cambios leves en el electrocardiograma durante la administración de paclitaxel. La monitorización cardiaca no se recomienda excepto en pacientes con alteraciones graves de la conducción o arritmias. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción o arritmias durante la administración de paclitaxel, se administrará la terapia adecuada monitorizando al paciente durante el tratamiento posterior con paclitaxel. Durante la administración de paclitaxel, se han descrito hipotensión, hipertensión y bradicardia; generalmente los pacientes son asintomáticos y no requieren tratamiento. Además se han observado palpitaciones, taquicardia y síncope en estudios con paclitaxel en CMM y COM. Por lo tanto es recomendable monitorizar las constantes vitales, especialmente durante la primera hora de perfusión de paclitaxel. En pacientes con CPNM se han observado eventos cardiovasculares graves con una frecuencia mayor que en los pacientes con carcinoma de mama u ovario. En estudios de CMM y COM un total de dos pacientes sufrieron insuficiencia cardiaca congestiva de Grado 4. En el estudio clínico de SK vinculado al SIDA se informó de un solo caso de fallo cardíaco relacionado con paclitaxel.

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial de cáncer de mama metastásico, debe prestarse atención a la monitorización de la función cardiaca. Cuando las pacientes son candidatas para el tratamiento con paclitaxel con estas combinaciones, deberán someterse a una revisión de la función cardiaca de base que incluya historial clínico, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o gammagrafía isotópica. Además la función cardiaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización ayudará a identificar a aquellas pacientes que desarrollen disfunción cardiaca y los médicos tratarán de evaluar cuidadosamente la dosis acumulativa (mg/m^2) de antraciclina administrada cuando decidan la frecuencia de su administración en lo que respecta a la valoración de la función ventricular. Cuando las pruebas indiquen deterioro de la función cardiaca, aunque sea asintomática, los médicos deberán tratar de evaluar cuidadosamente los beneficios clínicos de esta terapia frente al potencial para producir daño cardiaco, incluyendo el potencial para producir

IF-2019-07808896-APN-DGAMA/ANMAT

MICROBIOLOGÍA
S.A. de S.O.L.I.A.

daño cardíaco irreversible. Si se continúa con la administración de tratamiento, la monitorización de la función cardíaca deberá ser más frecuente (p.ej cada 1-2 ciclos). Para más datos ver las Fichas Técnicas de trastuzumab o doxorubicina.

Neuropatía

Aunque la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de síntomas graves no es habitual. En casos graves, se recomienda reducir la dosis en un 20% (25 % para pacientes SK) en los ciclos sucesivos de paclitaxel. En pacientes diagnosticados de CPNM o de carcinoma de ovario se observó que la administración de paclitaxel 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.

Alteraciones Hepáticas

En los pacientes con alteración hepática puede incrementarse el riesgo de toxicidad, especialmente en la mielosupresión grado III-IV. No hay evidencias de que la toxicidad de paclitaxel se incremente 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 incremento de la mielosupresión. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para controlar el desarrollo de una mielosupresión grave. La información disponible no es suficiente para recomendar modificaciones en la dosificación de pacientes con alteraciones hepáticas suaves o moderadas. No se dispone de datos en pacientes con colestasis grave. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Gastrointestinal

Raramente se ha notificado colitis pseudomembranosa, incluyendo casos en pacientes no tratados conjuntamente con antibióticos. Esta reacción podría ser considerada en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea severa o persistente que aparecen durante o inmediatamente después del tratamiento con paclitaxel.

Síndrome de lisis tumoral

Complicaciones causadas por los productos de degradación de las células cancerosas muertas que puede producir, debilidad muscular debido al aumento de los niveles de potasio en la sangre, insuficiencia renal aguda debida al aumento de los niveles de fosfato

IF-2019-01908896-APN-DEMANMAT

MIROSOFT
S.A. de S.C.I.A.A.

en sangre, convulsiones y trastornos del movimiento debido a unos niveles más bajos de calcio en sangre.

Otros

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

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

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves porque contiene Aceite de castor polioxetilado.

Precauciones

Agente citotóxico.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica.

Paclitaxel Microsules es un medicamento anticanceroso citotóxico, debe guardarse precaución en el manejo de este fármaco. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de Paclitaxel entra en contacto con la piel, se deberá lavar la zona afectada completa e inmediatamente con agua y jabón.

Si la solución de paclitaxel entra en contacto con las mucosas, se deberá enjuagar con abundante agua.

Deberá evitarse el contacto del concentrado sin diluir (**Paclitaxel Microsules**), con equipos plásticos de cloruro de polivinilo (PVC) utilizados para preparar soluciones para perfusión. Con el objeto de minimizar la exposición del paciente con el plastificador DEHP (di-2-etilhexilftalato), que puede alcalinizarse en la bolsa de perfusión de PVC, la solución diluida de Paclitaxel deberá almacenarse en botellas (vidrio, polipropileno) y administrarse a través de una línea de polietileno con un filtro en la misma conteniendo una membrana microporosa no mayor de 0,22 micrones.

Las reacciones de hipersensibilidad, probablemente, son mediadas por histamina.

Para prevenir reacciones de hipersensibilidad severas, se deberá administrar a todos los pacientes: una premedicación que consiste en Dexametasona 20 mg por vía oral (pacientes con tumores sólidos) o Dexametasona 10 mg por vía oral (pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA) administrada 12 a 6 horas antes de Paclitaxel; Difenhidramina (o equivalente) 50 mg por vía intravenosa, 30 a 60 minutos antes de Paclitaxel, Cimetidina

GABRIEL ACZ
FARMACIA
DIFERENCIADA
IF-2019-07808896-AR-DEMANMAT
S.A. de S. C. I. A.

(300 mg) o Ranitidina (50 mg) por vía intravenosa, 30 a 60 minutos antes de Paclitaxel y Famotidina (20 mg por vía intravenosa), 30 a 60 minutos antes de administrar Paclitaxel.

Sin embargo, las reacciones severas como hipotensión que requieren tratamiento, disnea que requiera broncodilatadores, angioedema o urticaria generalizada obligan a discontinuar inmediatamente la administración de Paclitaxel y emplear un tratamiento sintomático agresivo.

Se debe realizar monitoreo frecuente del recuento globular durante el tratamiento con paclitaxel. Si bien la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de sintomatología severa es inusual y requiere una reducción de la dosis de **Paclitaxel** en todos los ciclos subsiguientes del 20%.

Pruebas de laboratorio de utilidad: se deberán evaluar los recuentos de glóbulos blancos (fundamentalmente neutrófilos); plaquetas y hemoglobina.

Reacción en el sitio de la inyección:

Las reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo aquellas que resultan de la extravasación, son generalmente leves y consisten 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 perfusión de 24 horas frente a la de tres horas. Raramente se han informado recidivas de reacciones cutáneas en el sitio de extravasaciones previas luego de la administración de Paclitaxel en distintos sitios de aplicación.

Raramente se han informado efectos más severos tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación cutánea, necrosis y fibrosis en informes de farmacovigilancia sobre la seguridad de Paclitaxel. En algunos casos, el comienzo de la reacción en el sitio de la inyección ocurre durante una perfusión prolongada, o bien se demora una semana a diez días. Hasta el momento, se desconoce un tratamiento específico para reacciones por extravasación.

Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda controlar cuidadosamente el sitio de perfusión por una posible infiltración durante la administración de la droga.

Embarazo

No existen estudios controlados en mujeres embarazadas, de todos modos Paclitaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres embarazadas no deben recibir **Paclitaxel** (ver Contraindicaciones). Se debe advertir a las

IF-2019-67908396-APN-DERMA/ANMAT
S.A. de S.O.S.A. S.A.

mujeres en edad fértil que eviten el embarazo durante el tratamiento con **Paclitaxel Microsules**; si la paciente se embaraza durante el tratamiento, o si se administra Paclitaxel durante el embarazo, se deberá informar a la paciente sobre los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

Los pacientes varones deben informarse sobre la criopreservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento con paclitaxel debido al riesgo de esterilidad irreversible.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

Reacciones Adversas

Se incluye una lista de los efectos indeseables de cualquier gravedad asociados con la administración de paclitaxel, como agente único, administrado en perfusión de tres horas en enfermedad metastásica (286 pacientes tratados en estudios clínicos con paclitaxel y 812 pacientes tratados en otros estudios clínicos) y de los notificados en los datos de seguridad post-comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas a continuación se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.


GABRIEL VALDEZ
DIRECTOR GENERAL
MICROSULES S.A. DE C.V.
S.A. DE C.V. TICA

IF-2018-01808896-APN-DORVA/ANMAT

Infecciones e infestaciones:	<i>Muy frecuente:</i> infección (principalmente infecciones en el tracto urinario y en el tracto superior de las vías respiratorias incluyendo herpes simple, candidiasis oral, faringitis, rinitis), con casos reportados de desenlace mortal. <i>Frecuente:</i> síndrome gripal <i>Poco frecuente:</i> shock séptico. <i>Rara*:</i> sepsis, neumonía, peritonitis.
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:	<i>Muy frecuente:</i> mielosupresión, neutropenia grave, anemia, trombocitopenia, leucopenia grave, hemorragia <i>Frecuente:</i> neutropenia febril <i>Poco frecuente:</i> anemia grave <i>Rara*:</i> neutropenia febril <i>Muy rara*:</i> leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico.
Trastornos del sistema inmunológico:	<i>Muy frecuente:</i> reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y rash). <i>Poco frecuente:</i> (retraso) hipersensibilidad, reacciones de hipersensibilidad significativas, precisando tratamiento (hipotensión, edema angio-neurótico, distrés respiratorio, urticaria generalizada, escalofríos, dolor de espalda, dolor en el pecho, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión). <i>Rara*:</i> reacciones anafilácticas. <i>Muy rara*:</i> shock anafiláctico (incluido hipersensibilidad mortal).
Trastornos nutricionales y del metabolismo:	<i>Muy frecuente*:</i> anorexia. <i>Poco frecuente:</i> aumento de peso, pérdida de peso. <i>Frecuencia no conocida*:</i> síndrome de lisis tumoral.
Trastornos psiquiátricos	<i>Muy rara*:</i> estado de confusión.
Trastornos del sistema nervioso:	<i>Muy frecuente:</i> neuropatía (principalmente: periférica), parestesia, somnolencia. <i>Frecuente:</i> depresión, neuropatía grave (principalmente periférica), nerviosismo, insomnio, pensamientos anormales, hipocinesia, marcha anormal, hipoestesia, alteración del gusto. <i>Rara*:</i> neuropatía motora (con el resultado de debilidad distal menor). <i>Muy rara*:</i> neuropatía autónoma (con el resultado de íleo paralítico e hipotensión ortostática), ataques epilépticos de tipo grand mal, convulsiones, encefalopatías agudas, mareos, ataxia, dolor de cabeza.
Trastornos oculares:	<i>Poco frecuente:</i> sequedad de los ojos, ambliopía, defectos del campo visual. <i>Muy rara*:</i> alteraciones visuales y/o trastornos del nervio óptico (escotomas centellantes), especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas. <i>Frecuencia no conocida*:</i> edema macular, ftopsia, flotadores vítreos.

IF-2019-07808896-APN-DEAM-ANMAT

MICROSOFT CORPORATION
S.A. de S. C. R. L.

Trastornos del oído y del laberinto:	<i>Muy rara(*)</i> : ototoxicidad, pérdida de la audición, neurosensorial, acúfenos, vértigo.
Trastornos cardíacos:	<i>Frecuente</i> : bradicardia, taquicardia, palpitaciones, síncope. <i>Poco frecuente</i> : insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular y síncope, cardiomiopatía, taquicardia asintomática ventricular, taquicardia con bigeminismo. <i>Rara</i> : insuficiencia cardíaca. <i>Muy rara*</i> : fibrilación atrial, taquicardia supraventricular.
Trastornos vasculares:	<i>Muy frecuente</i> : hipotensión. <i>Frecuente</i> : vasodilatación (sofocos) <i>Poco frecuente</i> : trombosis, hipertensión, tromboflebitis. <i>muy rara*</i> : shock. <i>Frecuencia no conocida*</i> : flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	<i>Frecuente</i> : epistaxis. <i>Rara(*)</i> : insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial, disnea, derrame pleural. <i>Muy rara(*)</i> : tos, hipotensión pulmonar.
Trastornos gastrointestinales:	<i>Muy frecuente</i> : diarrea, vómitos, náuseas, inflamación de las mucosas, estomatitis, dolor abdominal. <i>Frecuente</i> : sequedad de la boca, ulceración de la boca, melena, dispepsia. <i>Rara*</i> : obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis aguda. <i>Muy rara*</i> : trombosis mesentérica, colitis pseudomembranosa, colitis neutropénica, enterocolitis necrotizante, ascitis, esofagitis, estreñimiento.
Trastornos hepato-biliares:	<i>Muy rara*</i> : necrosis hepática, encefalopatía hepática (ambos con casos reportados de desenlace fatal)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	<i>Muy frecuente</i> : alopecia. <i>Frecuente</i> : cambios de piel y uñas leves y transitorios, sequedad de la piel, acné. <i>Poco frecuentes</i> : cambios en la pigmentación de la uñas o decoloración de 1a matriz de la uña <i>Rara*</i> : prurito, erupción, eritema. <i>Muy rara*</i> : síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, oncólisis (los pacientes en tratamiento deben protegerse las manos y los pies del sol), foliculitis. <i>Frecuencia no conocida*</i> : esclerodermia.
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos:	<i>Muy frecuente</i> : artralgia, mialgia. <i>Frecuente</i> : dolor de huesos, calambres en las piernas, miastenia, dolor de espalda <i>Frecuencia no conocida*</i> : lupus sistémico eritematoso
Trastornos urinarios y renales	<i>Frecuentes</i> : disuria
Trastornos generales y del lugar	<i>Muy frecuentes</i> : astenia, dolor, incluido edema

GABRIEL SAEZ
 MICHELLE HERRERA
 S.A. DE C.V. I.T.A.

IF-2019-07808890-APN-DEMANMAT

de administración:	periférico y en cara. <i>Frecuente:</i> reacciones leves en el lugar de la inyección (incluyendo edema localizado, dolor, eritema, induración, sensibilidad, decoloración de la piel o hinchazón, en ocasiones extravasación que puede causar celulitis, fibrosis de piel y necrosis de piel), dolor de pecho, escalofríos. <i>Rara*:</i> pirexia, deshidratación, astenia, edema, malestar..
Pruebas de laboratorio:	<i>Frecuente:</i> elevación importante de transaminasas AST (SGOT), elevación importante de fosfatasa alcalina <i>Poco frecuente:</i> elevación importante de bilirrubina. <i>Rara*:</i> aumento de la creatinina sérica.

Las pacientes con cáncer de mama que recibieron paclitaxel en tratamiento de adyuvancia a continuación del tratamiento AC experimentaron mayor toxicidad neurosensorial, reacciones de hipersensibilidad artralgia/mialgia, anemia, infección, fiebre, náuseas/vómitos y diarrea que las pacientes que solo recibieron tratamiento AC. Sin embargo, la frecuencia de estas reacciones adversas fue la habitual con el uso de paclitaxel como agente único, tal y como se detalla más arriba.

Tratamiento combinado

La siguiente discusión se refiere a dos estudios principales para la quimioterapia de primera línea en el carcinoma de ovario (paclitaxel + cisplatino: más de 1050 pacientes), dos estudios fase III en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico: un estudio utilizó la combinación con doxorubicina (paclitaxel+doxorubicina: 267 pacientes), y en el otro estudio se administró la combinación con trastuzumab (un análisis de subgrupo planeado, paclitaxel+ trastuzumab: 188 pacientes) y dos estudios en fase III para el tratamiento de CPNM avanzado (paclitaxel + cisplatino: más de 360 pacientes).

Cuando se administró paclitaxel en perfusión de tres horas, seguido de cisplatino para la primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, apareció con mayor frecuencia y gravedad neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad en estos pacientes que en aquellos tratados con ciclofosfamida seguido de cisplatino. La mielosupresión fue menos frecuente y grave con paclitaxel en perfusión de tres horas seguido de cisplatino en comparación con ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En la quimioterapia de primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico, cuando se administró paclitaxel (220 mg/m²) en perfusión de 3 horas, 24 horas después

IF-2019-07908896-APN-DEAM/ANMAT

GABRIEL SAFFI
DIRECTOR GENERAL
NACIONAL DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS
S.A. DE S.C.I.A.

de la doxorubicina (50 mg/m²), se notificaron: neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea, con mayor frecuencia y más gravedad en comparación con los datos de la terapia standard FAC (5-FU 500mg/m², doxorubicina 50mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m²).

En cambio, las náuseas y los vómitos fueron menos frecuentes y menos graves en el régimen de paclitaxel (220 mg/m²/doxorubicina 50 mg/m²) comparados con el régimen standard FAC. El uso de corticosteroides podría haber contribuido a disminuir la frecuencia y gravedad de las náuseas y vómitos en la rama de paclitaxel/doxorubicina.

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

Cuando doxorubicina se administraba en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico, se observaron anomalías en la contractilidad cardíaca ($\geq 20\%$ de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda) en el 15% de los pacientes frente al 10% del régimen standard FAC. Se ha comunicado insuficiencia cardíaca congestiva en $< 1\%$ en ambas ramas de tratamiento, paclitaxel/doxorubicina y estándar FAC.

La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes previamente tratados con antraciclinas dio como resultado una frecuencia y severidad aumentadas de disfunción cardíaca en comparación con pacientes tratados con paclitaxel como fármaco único (NYHA Clase I/II 10% frente a 0%; NYHA Clase III/IV 2% frente a 1%) aunque raramente se ha asociado con la muerte (ver la Ficha Técnica de trastuzumab). En todos,

IF-2019-07808896-APN-DESVIA/ANMAT

excepto casos excepcionales, los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado.

En ocho ensayos clínicos publicados (8 ensayos fase III), incluyendo 4.735 pacientes con cáncer de ovario avanzado y en doce ensayos clínicos publicados (una larga Fase II y once ensayos fase III), incluyendo

4.315 pacientes con CPNM tratados con paclitaxel y platino, similares efectos indeseables se observaron comparando con tratamientos con paclitaxel como único fármaco. Además íleo, efectos sobre el aclaramiento de creatinina, electrolitos anormales (por ejemplo, hiponatremia, hipomagnesemia), hiperglucemia, tos y neumonía se produjeron en muy raras ocasiones.

Se han informado casos de neumonitis por radiación en pacientes que recibieron radioterapia concurrente y/o gemcitabina.

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 entre los pacientes con SK y los pacientes tratados con paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, en base a los datos del estudio clínico incluyendo 107 pacientes tratados con 100 mg/m² de paclitaxel administrado en perfusión de 3 horas como segunda línea de quimioterapia.

Hematología y alteraciones del sistema linfático:

El principal problema de toxicidad dosis-dependiente observado de paclitaxel es una depresión medular. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante. Durante el primer ciclo del tratamiento, 20 % de los pacientes experimentaron una neutropenia severa (< 500 células/mm³). Esta tasa se eleva a 39% del total durante todo el tratamiento. Se ha registrado una neutropenia de más de 7 días en el 41% de los pacientes y de 30-35 días en el 8% de los pacientes. En todos los casos seguidos, desapareció a los 35 días. El 22% de los pacientes experimentaron una neutropenia de grado 4 durante al menos 7 días.

La fiebre neutropénica relacionada con paclitaxel se ha registrado en el 14% de los pacientes y en el 1,3% de los ciclos de tratamientos. Hubo 3 casos de episodios sépticos que fueron mortales (2,8%), relacionados con el medicamento durante la administración de paclitaxel.



GABRIEL SACZ
FARMACIA S.A. DE C.V.

IF-2018-07898326-APN-DESVANMAT
S.A. DE C.V.

Se han registrado casos de trombocitopenia en el 50 % de los pacientes y fue grave (< 50.000 células/mm³) en el 9%. Solamente el 14% experimentó una disminución de plaquetas < 75.000 células /mm³, al menos una vez durante el tratamiento. En $< 3\%$ de los pacientes se han constatado accidentes hemorrágicos relacionados con paclitaxel quedando estos fenómenos localizados.

En el 61% de los pacientes se observó anemia (hemoglobina < 11 g/dl), de los cuales en $< 10\%$ (hemoglobina < 8 g/dl) fue grave. En 21% de los casos los pacientes necesitaron transfusiones de glóbulos rojos.

Alteraciones Hepato-biliares:

De la totalidad de pacientes (a > 50 % se les administraba inhibidores de proteasas) que presentaban una función hepática normal en el momento basal, el 28%, 43% y 44% registraron un aumento respectivo de la tasa de bilirrubina, de la fosfatasa alcalina y de la AST (SGOT). Para cada una de estas pruebas, los aumentos fueron graves en el 1% de los casos.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Paclitaxel a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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 al 0800-333-1234.

Sobredosificación:

Se desconoce el antídoto para el tratamiento de sobredosis de Paclitaxel. La complicación primaria de la sobredosificación consistiría en supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.



BARCELONA
FARMACIA
S.A. DE FARMACIA

IF-2010-07008890-APN-DEMA-ANMAT

En pacientes pediátricos podría estar asociada a una toxicidad aguda por etanol.

Ante la toma accidental de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-265

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance los niños"

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

Presentaciones

Envases con 1 frasco-ampolla de 30 mg/5 ml; 1 frasco-ampolla de 100 mg/17 ml; 1 frasco-ampolla de 150 mg/25 ml 1 frasco-ampolla de 300 mg/50 ml y 100 frascos-ampolla de 30 mg/5 ml; 100 frascos-ampolla de 100 mg/17 ml; 100 frascos-ampolla de 150 mg/25 ml 100 frascos-ampolla de 300 mg/50 ml, siendo éstos últimos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE.

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar a temperatura ambiente entre 25 y 30 °C en su envase original.

La solución diluida para la perfusión es estable por 27 horas a temperatura ambiente entre 15 y 30°C y protegida de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.987

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

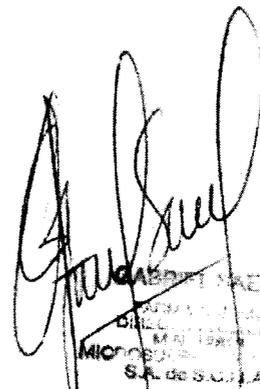
Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629 –

www.microsules.com

Fecha última revisión:



GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO
MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2019-07608896-APN-DEAM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-07818830-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Febrero de 2019

Referencia: EX-2018-58329370- MICROSULES - Prospectos - Certificado N°48987

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.08 12:45:16 -03'00'

Rosa Gilda Amarilla
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.02.08 12:45:20 -03'00'

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

PACLITAXEL MICROSULES

PACLITAXEL 30 mg/5 ml - 100 mg/17 ml - 150 mg/25 ml - 300 mg/50 ml

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Composición:

PACLITAXEL MICROSULES 30 mg/5 ml

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 30 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado, Acido cítrico, Alcohol

PACLITAXEL MICROSULES 100 mg/17 ml

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 100 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado, Acido cítrico, Alcohol

PACLITAXEL MICROSULES 150 mg/25 ml

Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 150 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado, Acido cítrico, Alcohol

PACLITAXEL MICROSULES 300 mg/50 ml

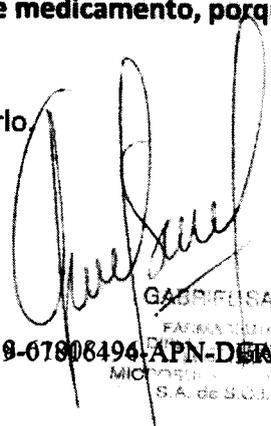
Cada frasco-ampolla contiene:

Paclitaxel 300 mg

Excipientes: Aceite de castor polioxetilado, Acido cítrico, Alcohol

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
MICROSULES S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-07808496-APN-DEMA-ANMAT
MICROSULES S.A. de S.C.I.A.

- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Paclitaxel Microsules 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión se administra únicamente por un médico o una enfermera. Ellos pueden responder a cualquier pregunta que pueda tener tras leer este prospecto.

1. Qué es Paclitaxel Microsules y para qué se utiliza

Este medicamento se usa para el tratamiento del cáncer. Puede tratarse de cáncer de ovario o de mama (cáncer de ovario avanzado o extendido, cáncer de mama avanzado o extendido). Este medicamento también puede usarse para el tratamiento de un tipo especial de cáncer de pulmón (carcinoma de pulmón no microcítico, CPNM) en pacientes que no se pueden tratar con cirugía y/o radioterapia. Paclitaxel también se puede utilizar para un carcinoma especial, llamado sarcoma de Kaposi, asociado al SIDA ((síndrome de inmunodeficiencia adquirida) causado por el VIH), cuando otros tratamientos no han funcionado, p.ej. antraciclinas liposomales.

Paclitaxel actúa deteniendo la división celular y se utiliza para prevenir el crecimiento de las células tumorales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Paclitaxel Microsules

No use Paclitaxel Microsules

- si es alérgico a paclitaxel o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la composición). Uno de los excipientes, el Aceite de castor polioxetilado, puede provocar reacciones alérgicas graves.
- si está en periodo de lactancia.
- si tiene niveles bajos de glóbulos blancos (neutrófilos). Estos niveles los mide un médico o una enfermera.
- si sufre sarcoma de Kaposi; este medicamento no debe usarse si tiene una infección grave y no controlada.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Advertencias y precauciones


GABRIEL SAEZ
FARMACIA MICRO-
SULES
MICROSULES
S.A. de S.C.I.L.A.

IF-2019-07608496-APN-DEAM/ANMAT

Consulte a su médico antes de empezar a usar Paclitaxel Microsules.

- si tiene problemas de corazón o hígado.
- si aparece diarrea durante o poco tiempo después del tratamiento con paclitaxel (colitis pseudomembranosa).
- si padece sarcoma de Kaposi e inflamación grave de las mucosas (membranas de revestimiento de los conductos del cuerpo que se abren al exterior).
- si ha tenido problemas neurológicos en las manos o pies, como entumecimiento, hormigueo o quemazón (neuropatía periférica).
- si tiene alteraciones sanguíneas, como cambios en el número de algunas células sanguíneas.
- si se administra paclitaxel en combinación con radioterapia del pulmón.

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Paclitaxel Microsules con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Consulte a su médico cuando tome paclitaxel al mismo tiempo que:

- medicamentos para tratar infecciones (es decir, antibióticos como eritromicina, rifampicina, etc.; pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico si no sabe con seguridad si el medicamento que está tomando es un antibiótico), incluidos medicamentos para tratar infecciones por hongos (p.ej., ketoconazol).
- medicamentos que se usan para ayudarle a estabilizar el estado de ánimo, a veces llamados antidepresivos (p.ej., fluoxetina).
- medicamentos que se usan para tratar las convulsiones (epilepsia) (p.ej., carbamazepina, fenitoína).
- medicamentos que se usan para ayudarle a bajar los niveles de lípidos en sangre (p.ej., gemfibrozilo).


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO

IF-2016-61908494-APN-DERMA/ANMAT
B. A. B. O. S. C. I. A.

- medicamentos que se usan para los ardores o úlceras de estómago (p.ej., cimetidina).
- medicamentos que se usan para tratar el VIH o el SIDA (p.ej., ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina).
- un medicamento llamado clopidogrel usado para prevenir los coágulos de sangre.

Cuando se utiliza en combinación, paclitaxel debe administrarse antes que cisplatino. Paclitaxel debe administrarse 24 horas después de doxorubicina. Debe tenerse especial precaución si está tomando medicamentos que influyan en el metabolismo de paclitaxel, como: eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, efavirenz y nevirapina y pacientes con VIH que reciben inhibidores de proteasas (ritonavir, nelfinavir) como tratamiento concomitante.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Paclitaxel no se debe administrar si está embarazada a menos que esté claramente indicado. Este medicamento puede causar defectos de nacimiento, por lo tanto, no debe quedarse embarazada durante el tratamiento con paclitaxel y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras esté en tratamiento y hasta seis meses después de la finalización del tratamiento con paclitaxel. Si se produjera un embarazo durante el tratamiento o en los seis meses posteriores a la finalización del mismo, informe a su médico inmediatamente.

Lactancia

No se debe utilizar paclitaxel durante el periodo de lactancia. Debe interrumpir la lactancia mientras esté en tratamiento con paclitaxel. No vuelva a iniciar la lactancia hasta que su médico le diga que es seguro hacerlo.

Fertilidad

Este medicamento puede causar esterilidad, que podría ser permanente. Los pacientes varones deben solicitar asesoramiento sobre la conservación criogénica del esperma antes del

GABRIEL SAEZ
 IF-2016-07808490-APN-DEMA/ANMAT
 MICROSISTEMAS
 S.A. S.C.S.O.L.L.A. RIFA

tratamiento.

Tanto las mujeres como los hombres en edad fértil y/o sus parejas deben utilizar métodos anticonceptivos durante al menos 6 meses después del tratamiento con paclitaxel.

Conducción y uso de máquinas

No hay ninguna razón por la que no pueda continuar conduciendo entre los ciclos de paclitaxel, pero debe tener en cuenta que este medicamento contiene alcohol y puede ser poco prudente conducir o utilizar máquinas inmediatamente después de un ciclo de tratamiento. Como en todos los casos, no debe conducir o utilizar máquinas si se siente mareado o aturdido.

Paclitaxel Microsules contiene alcohol

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia.

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

3.-Cómo usar Paclitaxel Microsules

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Su médico determinará la dosis de paclitaxel que se le administrará. Se le administrará bajo supervisión de un médico, quien le puede dar más información. La dosis dependerá del tipo y extensión del cáncer y de su superficie corporal (m^2), calculada a partir de su peso y altura.

La dosis que se le administrará también dependerá de los resultados del análisis de sangre.

La solución de paclitaxel debe diluirse antes de su administración.

Paclitaxel se administra mediante perfusión (gota a gota) en una vena durante 3 ó 24 horas. El tratamiento se repite, normalmente, cada tres semanas. El tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, se repite cada dos semanas.

Dependiendo del tipo y de la gravedad del cáncer, se le administrará paclitaxel solo o en combinación con otros medicamentos anticancerígenos.

Se le administrarán otros medicamentos, como dexametasona, difenhidramina y ranitidina (medicación previa) antes de que le administren paclitaxel.


GABRIEL SAEZ
S.A. DE S.C.I.L.A.

IF-2019-67908496-APN-DESA/ANMAT

Es necesario para disminuir el riesgo de reacciones alérgicas graves (hipersensibilidad)
(ver Posibles efectos adversos, poco frecuentes).

Uso en niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 18 años.

Si se le administra demasiado Paclitaxel Microsules

Su médico calculará cuidadosamente la dosis, por lo que es poco probable una sobredosis. Sin embargo, si se le administra demasiada dosis es probable que empeoren los efectos adversos habituales, en especial, los trastornos sanguíneos, entumecimiento/hormigueo en brazos, manos, piernas o pies, y dolor de estómago, incluyendo vómitos y diarrea.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

4.-Posibles efectos adversos

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

Después del tratamiento con paclitaxel, pueden aparecer los siguientes efectos adversos.

El efecto adverso más frecuente es la caída del cabello y la disminución del recuento de células sanguíneas. Tras el tratamiento con paclitaxel, el pelo volverá a crecer y el recuento de células sanguíneas se normalizará.

Si se produce alguna de las siguientes situaciones, informe a su médico inmediatamente:

- Cualquier moratón anormal, hemorragia o signos de infección, como llagas en la garganta o fiebre.
- Reacción alérgica grave -puede experimentar erupción repentina en la piel con picor

GABRIEL SAEZ
IF-2010-01908494-APN-DICAM/ANMAT
MICROSULES
S.A. de S.U.S.A.

(urticaria), hinchazón de manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta (que puede producir dificultad para tragar o respirar), y puede sentir que se va a desmayar.

- Dificultad para respirar y tos seca debido a daño en el pulmón.
- Reacción en el lugar de inyección, por ejemplo, inflamación local, dolor, enrojecimiento

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Efecto sobre la médula ósea que produce una disminución del número de algunas células sanguíneas. Puede dar lugar a infecciones (sobre todo, del tracto urinario e infecciones del tracto respiratorio superior) y anemia.
- Disminución del número de plaquetas sanguíneas y hemorragias.
- Reacciones alérgicas leves (hipersensibilidad), como enrojecimiento y erupción.
- Problemas nerviosos que afectan a las manos y/o pies (neuropatía periférica), y que pueden producir sensación de hormigueo en la piel, insensibilidad y/o dolor.
- Disminución de la tensión sanguínea.
- Mareo (náuseas), vómitos y diarrea.
- Dolor de articulaciones y músculos.
- Inflamación de algunas zonas, como el revestimiento de la boca.
- Pérdida de cabello (la mayoría de los casos de pérdida de cabello tuvieron lugar menos de un mes después del inicio de paclitaxel. Cuando sucede, es una pérdida de cabello pronunciada (superior al 50%) en la mayoría de los pacientes).

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Disminución del latido del corazón (pulso).
- Alteraciones leves y transitorias en uñas y piel.
- Hinchazón e inflamación dolorosa en el lugar de la inyección, que puede causar endurecimiento de los tejidos (en ocasiones, celulitis, engrosamiento y escarificación de la piel -fibrosis de la piel- y muerte de células de la piel -necrosis cutáneas-).
- Alteraciones en los análisis de sangre, realizados para controlar el funcionamiento del hígado.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Estado de shock como resultado de una intoxicación en la sangre.


GABRIEL SAEZ
DIRECTOR GENERAL
MIGROS

IF-2019-67806496-APN-DGAMA/ANMAT

- Reacciones alérgicas graves (hipersensibilidad) con disminución o aumento de la tensión arterial, hinchazón de la cara, dificultad en la respiración, erupción cutánea, enfriamiento, dolor de espalda, dolor en el pecho, pulso acelerado, dolor abdominal, dolor en brazos y piernas, sudoración.
- Problemas graves del corazón, como degeneración del músculo cardíaco (cardiomiopatía), alteraciones graves del ritmo cardíaco, incluso con desmayo. Ataque al corazón.
- Aumento de la tensión arterial.
- Coágulos de sangre (trombosis), inflamación de una vena debido a coágulos en la sangre.
- Coloración amarillenta de la piel (ictericia).

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

- Neumonía.
- Disminución del número de un tipo de glóbulos blancos, con fiebre (neutropenia febril).
- Insuficiencia cardíaca.
- Reacción alérgica grave (reacción anafiláctica).
- Afectación de los nervios que causa debilidad muscular en brazos y piernas.
- Dificultad para respirar, acumulación de líquido en los pulmones, inflamación de los pulmones y otras alteraciones del pulmón (fibrosis pulmonar, embolismo pulmonar), alteración importante del funcionamiento del pulmón (insuficiencia respiratoria).
- Picor, erupción y enrojecimiento de la piel.
- Debilidad, temperatura alta (fiebre), deshidratación, edema, malestar general.
- Intoxicación en la sangre.
- Bloqueo del intestino, perforación de la pared de los intestinos delgado o grueso, inflamación del recubrimiento de la pared del abdomen (peritoneo), inflamación del intestino causada por un aporte de sangre inadecuado, inflamación del páncreas.
- Aumento del nivel de creatinina en sangre.

Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas)

- Leucemia aguda (un tipo de cáncer de la sangre), síndrome mielodisplásico (diversas alteraciones de las células sanguíneas).

IF-2016-61908496-APN-DESA/AMMAT
 S.A. de S.D.L.A.

- Reacción alérgica con riesgo para la vida (shock anafiláctico).
- Pérdida de apetito, shock debido a la disminución de la presión sanguínea, tos.
- Afectación del sistema nervioso que puede producir parálisis del intestino y disminución de la tensión sanguínea al incorporarse rápidamente después de estar sentado o acostado, ataques de epilepsia, calambres, confusión, mareos, alteración del funcionamiento o de la estructura del cerebro, dolor de cabeza, dificultad para coordinar los movimientos.
- Alteraciones de la vista y de la visión, normalmente en pacientes a los que se les administran mayores dosis.
- Reducción o pérdida de la audición, zumbido en los oídos (tinnitus), vértigo.
- Ritmo anómalo del corazón (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular).
- Coágulos en la arteria mesentérica, colitis pseudomembranosa (infección del colon producida por una bacteria específica), inflamación del esófago, estreñimiento. Acumulación de líquido en el abdomen (vientre).
- Inflamación grave del intestino delgado, con fiebre, diarrea acuosa o con sangre, dolor y calambres abdominales (colitis neutropénica).
- Muerte de las células del hígado (necrosis en el hígado), confusión y otros efectos producidos por cambios en el funcionamiento del hígado.
- Urticaria, descamación de la piel, habitualmente acompañada de enrojecimiento.
- Erupción inflamatoria grave de la piel y de las mucosas (gravedad que va desde eritema multiforme a síndrome de Stevens-Johnson, o al más grave, como es la necrólisis epidérmica tóxica).
- Uñas frágiles (durante el tratamiento se recomienda proteger las manos y los pies del sol).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Síndrome de lisis tumoral (complicaciones causadas por los productos de degradación de las células cancerosas muertas) que puede producir, por ejemplo, debilidad muscular debido al aumento de los niveles de potasio en la sangre, insuficiencia renal aguda debida al aumento de los niveles de fosfato en sangre, convulsiones y trastornos del movimiento debido a unos niveles de calcio en sangre más bajos.


 GABRIEL SAEZ
 FARMACIA SAEZ
 S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-07008494-APN-DEMANMAT
S.A. de S.C.I.A.

- Complicaciones en el ojo (edema macular, destellos de luz, ver manchas).
- Inflamación de las venas.
- Endurecimiento de la piel (escleroderma).
- Lupus eritematoso sistémico, que se caracteriza principalmente por la aparición de manchas rojas recurrentes en la piel, generalmente acompañadas de episodios inflamatorios de las articulaciones, tendones y otros tejidos conjuntivos y de los órganos.
- Se ha notificado coagulación intravascular diseminada o "CID". Se trata de una afección grave que provoca que se sangre con mayor facilidad, coágulos de sangre o ambas cosas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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

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

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance los niños"

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

Presentaciones

Envases con 1 frasco-ampolla de 30 mg/5 ml; 1 frasco-ampolla de 100 mg/17 ml; 1 frasco-ampolla de 150 mg/25 ml; 1 frasco-ampolla de 300 mg/50 ml y 100 frascos-ampolla de 30 mg/5 ml; 100 frascos-ampolla de 100 mg/17 ml; 100 frascos-ampolla de 150 mg/25 ml; 100 frascos-ampolla de 300 mg/50 ml, siendo éstos últimos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE.


GABRIEL NAEZ
 Director General
 ANMAT
 IF-2019-07808494-APN-DEANMAT
 ANMAT

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar a temperatura ambiente entre 25 y 30 °C en su envase original.

La solución diluida para la perfusión es estable por 27 horas a temperatura ambiente entre 15 y 30°C y protegida de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.987

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

www.microsules.com.ar

Fecha última revisión:



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
M.I.C.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-07816494-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Febrero de 2019

Referencia: EX-2018-58329370- MICROSULES - Inf. pacientes - Certificado N°48987

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.08 12:41:06 -03'00'

Rosa Gilda Amarilla
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.02.08 12:41:07 -03'00'