



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 7454

02 NOV 2011

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017946-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., representante en la Argentina de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB Co. USA, solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto TAXOL / PACLITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE IV CONCENTRADO PARA INFUSIÓN 30 mg/5 ml; 100 mg/16,7 ml; 300 mg/50 ml; autorizado por el Certificado N° 42.385.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.: 5904/96 y 2349/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



DISPOSICIÓN N° 7454

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos y prospectos de fojas 240 a 386, para los prospectos y de fojas 388 a 396, para los rótulos, desglosando de fojas 240 a 288 y de fojas 388 a 390 para la Especialidad Medicinal denominada TAXOL / PACLITAXEL, propiedad de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., representante en la Argentina de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB Co. USA, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.385, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-017946-11-1

DISPOSICIÓN N° 7454

js

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



PROYECTO DE PROSPECTO

TAXOL®
PACLITAXEL

Inyectable IV Concentrado para infusión
30mg/5ml - 100mg/16,7ml - 300mg/50ml (multidosis)

Venta bajo receta archivada
Industria Italiana

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:	30 mg/5 ml	100 mg/16,7 ml	300 mg/50 ml
Paclitaxel	30 mg	100 mg	300 mg
Excipientes:			
Aceite de ricino polioxietilado purificado	2,635 g	8,801g	26,35 g
Etanol	1,95 g	6,513g	19,8g

Taxol® 30 mg/5 ml contiene 39 % p/v de alcohol etílico/etanol
Taxol® 100 mg / 16,7 ml contiene 39 % p/v de alcohol etílico/etanol
Taxol® 300 mg / 50 ml contiene 39,6 % p/v de alcohol etílico/etanol

DESCRIPCION

TAXOL® (paclitaxel) inyectable es una solución viscosa transparente entre incolora y levemente amarilla. Se presenta en forma de solución no acuosa para dilución en un fluido parenteral adecuado antes de su administración en forma de infusión intravenosa.

Paclitaxel es un producto natural que presenta actividad antitumoral. TAXOL® (paclitaxel) se obtiene por medio de un proceso semi-sintético a partir del *Taxus baccata*.

El nombre químico de paclitaxel es 5β,20 Epoxi-1,2α, 4,7β,10β,13α-hexahidroxitil-11-en-9-ona 4, 10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS - PROPIEDADES

Paclitaxel es un novedoso agente antimicrotubular que promueve la unión de los microtúbulos de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos evitando la despolimerización. Esta estabilidad produce la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos que es esencial para las funciones de interfase vital y de mitosis celular. Además, paclitaxel induce series o "haces" anormales de microtúbulos a lo largo de todo el ciclo celular y múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

Después de la administración de TAXOL® por vía intravenosa, las concentraciones plasmáticas de paclitaxel se redujeron de manera bifásica. La rápida reducción inicial representa la distribución al compartimiento periférico y la eliminación de la droga. La última fase se debe, en parte, a un flujo relativamente lento de paclitaxel desde el compartimiento periférico.

Los parámetros farmacocinéticos de paclitaxel después de la administración de infusiones de TAXOL® de 3 y 24 horas de duración, a niveles de dosis de 135 y 175 mg/m² se determinaron en un estudio randomizado de Fase 3 realizado en pacientes con cáncer de ovario. Dichos parámetros se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 1 Resumen de los parámetros farmacocinéticos – valores medios						
Dosis (mg/m ²)	Duración de la infusión (h)	N (pacientes)	C _{máx} (ng/ml)	AUC (0-∞) (ng•h/ml)	T-medio (h)	CL _T (l/h/m ²)
135	24	2	195	6300	52,7	21,7
175	24	4	365	7993	15,7	23,8
135	3	7	2170	7952	13,1	17,7
175	3	5	3650	15007	20,2	12,2

C_{máx} = Concentración plasmática máxima
AUC (0-∞) = Area bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre el tiempo 0 y el infinito
CL_T = Clearance corporal total

Con la infusión de TAXOL® de 24 horas de duración, un aumento en la dosis del 30% (135 mg/m² contra 175 mg/m²) aumentó la C_{máx} en un 87%, mientras que el AUC (0-∞) se mantuvo proporcional. Sin embargo, con la infusión de 3 horas de duración, un aumento en la dosis del 30% aumentó la C_{máx} y el AUC (0-∞) en un 68% y en 89%, respectivamente. El volumen de distribución aparente en estado estable, con la infusión de TAXOL® de 24 horas de duración, osciló entre 227 y 688 l/m², lo que indica una amplia distribución extravascular y/o unión tisular de paclitaxel.

También se evaluó la farmacocinética de paclitaxel en pacientes adultos con cáncer que recibieron dosis únicas de 15-135 mg/m² administradas en forma de infusión de 1 hora de duración (n=15), de 30-275 mg/m² administradas en forma de infusión de 6 horas de duración (n=36) y de 200-275 mg/m² administradas en forma de infusión de 24 horas de duración (n=54)

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Port
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 3



en estudios de Fase 1 y 2. Los valores correspondientes al CL_T y al volumen de distribución fueron coherentes con los observados en el estudio de Fase 3. No se ha estudiado la farmacocinética de TAXOL® en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA.

Los estudios *in vitro* de unión a las proteínas séricas humanas en los que se utilizaron concentraciones de paclitaxel de 0,1 a 50 $\mu\text{g/ml}$ indican que el 89 -98% de la droga se une a las proteínas; la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectó la unión proteica de paclitaxel.

Después de la administración intravenosa de dosis de 15 a 275 mg/m^2 de TAXOL® en forma de infusión de 1, 6 y 24 horas de duración, los valores medios de la recuperación urinaria acumulativa de droga sin modificar osciló entre el 1,3% y 12,6% de la dosis, lo cual es indicativo de un importante clearance no renal. En cinco pacientes a los que se les administró una dosis de 225 ó 250 mg/m^2 de TAXOL® marcado radiactivamente en forma de infusión de 3 horas de duración, una media del 71% de la radiactividad se excretó en las heces en 120 horas y un 14% se recuperó en la orina. La recuperación total de la radiactividad osciló entre el 56% y el 101% de la dosis. Paclitaxel representó una media del 5% de la radiactividad administrada que se recuperó en las heces, mientras que los metabolitos, fundamentalmente 6 α -hidroxipaclitaxel, correspondieron al resto. Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y cortes de tejido demostraron que paclitaxel es metabolizado principalmente por medio de la isoenzima CYP2C8 del citocromo P450, dando como metabolito principal 6 α -hidroxipaclitaxel y dos metabolitos menores, 3'-*p*-hidroxipaclitaxel y 6 α ,3'-*p*-dihidroxipaclitaxel, a través de la isoenzima CYP3A4. *In vitro*, el metabolismo de paclitaxel en 6 α -hidroxipaclitaxel logró inhibirse por medio de una serie de agentes (ketoconazol, verapamilo, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, tenipósido, etopósido y vincristina), pero las concentraciones utilizadas fueron mayores que las que se encuentran *in vivo* después de la administración de dosis terapéuticas normales. La testosterona, el 17 α -etinil estradiol, el ácido retinoico y la quercetina, un inhibidor específico de la isoenzima CYP2C8, también inhibieron la formación de 6 α -hidroxipaclitaxel *in vitro*. La farmacocinética de paclitaxel también puede verse alterada *in vivo* como resultado de interacciones con compuestos que son sustratos, inductores o inhibidores de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4. (Ver **PRECAUCIONES: Interacciones medicamentosas**)

Se evaluaron la disposición y la toxicidad de la infusión de paclitaxel administrado a lo largo de 3 horas en 35 pacientes con diferentes grados de función hepática. En comparación con los pacientes con bilirrubina normal, la exposición plasmática al paclitaxel en pacientes con bilirrubina sérica anormal ≤ 2 veces por encima del límite superior normal (LSN) a los que se les administraron 175 mg/m^2 aumentaron, pero sin un aumento aparente de la frecuencia o la gravedad de la toxicidad. En 5 pacientes con bilirrubina sérica total >2 veces por encima del LSN, hubo una incidencia mayor, aunque sin significación estadística, de la mielosupresión grave, incluso con una dosis reducida (110 mg/m^2) pero no se observó un aumento de la exposición plasmática. (Ver **PRECAUCIONES: Hepáticas y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). No se ha investigado el efecto de la disfunción renal sobre la disposición de paclitaxel.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



No se han investigado formalmente las posibles interacciones de paclitaxel con medicamentos administrados en forma concomitante.

ESTUDIOS CLÍNICOS Carcinoma de ovario

Datos sobre TAXOL® como primera línea de tratamiento: Se evaluaron la seguridad y la eficacia de TAXOL® seguido de cisplatino en pacientes con cáncer avanzado de ovario que no habían recibido quimioterapia previa en dos estudios de Fase 3 multicéntricos, randomizados y controlados. En el estudio Intergroup realizado por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer que comprende el Grupo Escandinavo NOCOVA, el Instituto Nacional del Cáncer de Canadá y el Grupo Escocés, 680 pacientes con enfermedad estadio II_{B,C}, III o IV (extirpada óptima o no óptimamente) recibieron TAXOL® 175 mg/m² en forma de infusión de 3 horas de duración seguido de cisplatino 75 mg/m² (Tc) o ciclofosfamida 750 mg/m² seguida de cisplatino 75 mg/m² (Cc) durante una media de seis ciclos de tratamiento. Si bien el protocolo permitía continuar con el tratamiento, sólo el 15% de las pacientes recibieron ambas drogas durante nueve o más ciclos de tratamiento. En un estudio realizado por el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG), 410 pacientes con enfermedad estadio III o IV (>1cm de enfermedad residual después de la laparotomía o metástasis distantes) recibieron TAXOL® 135 mg/m² en forma de infusión durante 24 horas seguido de cisplatino 75 mg/m² o ciclofosfamida 750 mg/m² seguida de cisplatino 75 mg/m² durante seis ciclos de tratamiento.

En ambos estudios, las pacientes tratadas con TAXOL® en combinación con cisplatino tuvieron un índice de respuesta significativamente mayor, un mayor tiempo hasta la progresión y un mayor tiempo de supervivencia que los pacientes tratados con el tratamiento estándar. Estas diferencias también fueron significativas en el sub-grupo de pacientes del estudio Intergroup con enfermedad no óptimamente extirpada, aunque el estudio no contaba con la potencia suficiente para realizar análisis de sub-grupos (Tablas 2A y 2B). En las Figuras 1 y 2 se observan las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier correspondientes a cada estudio.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 5



TABLA 2A

EFICACIA EN LOS ESTUDIOS DE FASE 3 SOBRE PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE OVARIO

	Intergroup (sub-grupo no óptimamente extirpado)		GOG-111	
	T175/3 ^a C75 (n=218)	C750 ^a C75 (n=227)	T135/24 ^a C75 (n=196)	C750 ^a C75 (n=214)
Respuesta clínica^b	(n=153)	(n=153)	(n=113)	(n=127)
- Índice (porcentaje)	58	43	62	48
- Valor-p ^c	0,016		0,04	
Tiempo hasta la progresión				
- Mediana (meses)	13,2	9,9	16,6	13,0
- Valor-p ^c	0,0060		0,0008	
- Relación de riesgo (RR) ^c	0,76		0,70	
- IC del 95% ^c	0,62 - 0,92		0,56 - 0,86	
Supervivencia				
- Mediana (meses)	29,5	21,9	35,5	24,2
- Valor-p ^c	0,0057		0,0002	
- Relación de riesgo (RR) ^c	0,73		0,64	
- IC del 95% ^c	0,58 - 0,91		0,50 - 0,81	

^a Dosis de TAXOL® en mg/m²/duración de la infusión en horas; dosis de ciclofosfamida y cisplatino en mg/m²

^b Sólo entre los pacientes con enfermedad mensurable

^c No estratificado para el Intergroup, Estratificado para Estudio GOG-111.

TABLA 2B

EFICACIA EN LOS ESTUDIOS INTERGRUPALES DE FASE 3 SOBRE PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE OVARIO

	T175/3 ^a c75 (n=342)	C750a C75 (n=338)
Respuesta clínica^b	(n=162)59	(n=161)
- Índice (porcentaje)		45
- Valor-p ^c	0,014	
Tiempo hasta la progresión^b		
- Mediana (meses)	15,3	11,5
- Valor-p ^c	0,0005	
- Relación de riesgo ^c	0,74	
- IC del 95% ^c	0,63-0,88	
Supervivencia		
- Mediana (meses)	35,6	25,9
- Valor-p ^c	0,0016	
- Relación de riesgo ^c	0,73	
- IC del 95% ^c	0,60-0,89	

^a Dosis de TAXOL® en mg/m²/duración de la infusión en horas; dosis de ciclofosfamida y cisplatino en mg/m²

^b Sólo entre los pacientes con enfermedad mensurable

^c No estratificado

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 María Belén Pont
 Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico



FIGURA 1
SUPERVIVENCIA: Cc COMPARADO CON Tc (INTERGROUP)

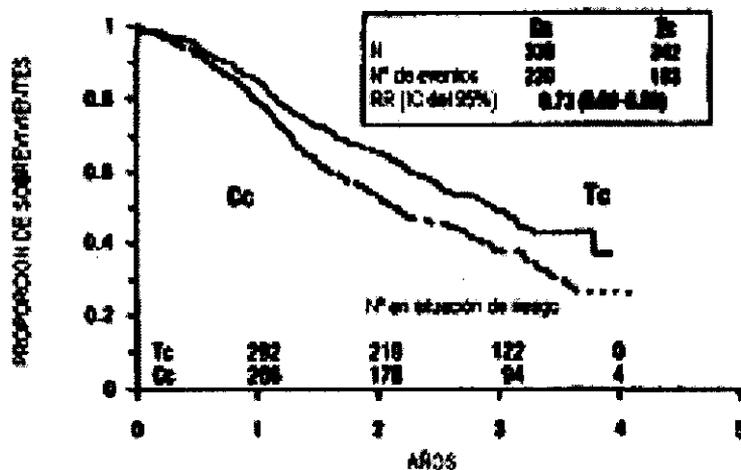
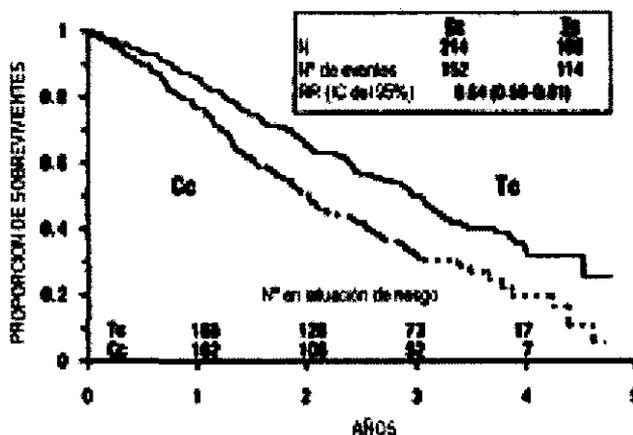


FIGURA 2
SUPERVIVENCIA: Cc COMPARADO CON Tc (GOG-111)



El perfil de eventos adversos para los pacientes que recibieron TAXOL® combinado con cisplatino en estos estudios fue cuantitativamente coherente con el que se observó en el análisis combinado de los datos de 812 pacientes tratados con TAXOL® como único agente en 10 estudios clínicos. Estos eventos adversos y los eventos adversos de los estudios de Fase 3

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 7



sobre primera línea de tratamiento del carcinoma de ovario se describen en la sección **REACCIONES ADVERSAS** en forma de tablas (Tablas 11 y 12) y texto.

Datos sobre TAXOL® como segunda línea de tratamiento: Se utilizaron los datos de estudios clínicos de Fase 1 y 2 (189 pacientes), de un estudio multicéntrico randomizado de Fase 3 (407 pacientes) como también de un análisis provisorio de los datos de más de 300 pacientes que participaron en un programa de tratamiento en un centro de derivación para avalar el uso de TAXOL® en pacientes que habían fracasado en la quimioterapia inicial o consecutiva para el tratamiento de carcinomas metastásicos de ovario. Dos de los estudios de Fase 2 (92 pacientes) utilizaron una dosis inicial de 135 a 170 mg/m² en la mayoría de los pacientes (>90%) en forma de infusión continua de 24 horas de duración. Los índices de respuesta en estos dos estudios fueron del 22% (IC del 95%: 11- 37%) y del 30% (IC del 95%: 18-46%) con un total de 6 respuestas completas y 18 respuestas parciales en 92 pacientes. La duración media de la respuesta global en estos dos estudios, medida a partir del primer día de tratamiento, fue de 7,2 meses (rango: 3,5-15,8 meses) y de 7,5 meses (rango: 5,3-17,4 meses), respectivamente. La supervivencia media fue de 8,1 meses (rango: 0,2-36,7 meses) y de 15,9 meses (rango: 1,8-34,5+ meses).

El estudio de Fase 3 tuvo un diseño bifactorial y comparó la eficacia y la seguridad de TAXOL® (paclitaxel) administrado en dos dosis (135 ó 175 mg/m²) y en dos regímenes (infusión de 3 ó 24 horas de duración) diferentes. El índice de respuesta global en los 407 pacientes fue del 16,2% (IC del 95%: 12,8-20,2%) con 6 respuestas completas y 60 respuestas parciales. La duración de la respuesta, medida a partir del primer día de tratamiento, fue de 8,3 meses (rango: 3,2-21,6 meses). El tiempo medio hasta la progresión fue de 3,7 meses (rango 0,1+ - 25,1+ meses). La supervivencia media fue de 11,5 meses (rango 0,2 - 26,3+ meses).

En la siguiente tabla se observan los índices de respuesta, la supervivencia media y el tiempo medio hasta la progresión correspondientes a los cuatro brazos de tratamiento.

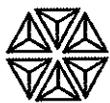
TABLA 3
EFICACIA EN EL ESTUDIO DE FASE 3 SOBRE SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE OVARIO

	175/3 (n=96)	175/24 (n=106)	135/3 (n=99)	135/24 (n=106)
Respuesta				
- Índice (porcentaje)	14,6	21,7	15,2	13,2
- Interv. de conf. del 95%	(8,5-23,6)	(14,5-31,0)	(9,0-24,1)	(7,7-21,5)
Tiempo hasta la progresión				
- Mediana (meses)	4,4	4,2	3,4	2,8
- Interv. de conf. del 95%	(3,0-5,6)	(3,5-5,1)	(2,8-4,2)	(1,9-4,0)
Supervivencia				
- Mediana (meses)	11,5	11,8	13,1	10,7
- Interv. de conf. del 95%	(8,4-14,4)	(8,9-14,6)	(9,1-14,6)	(8,1-13,6)

Los análisis se realizaron de la manera prevista en el diseño bifactorial del estudio de acuerdo con el protocolo, comparando las dos dosis (135 ó 175 mg/m²) independientemente del régimen

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 8



7454

(infusión de 3 ó 24 horas) y los dos regímenes independientemente de la dosis. Los pacientes que recibieron la dosis de 175 mg/m² tuvieron un índice de respuesta similar al de aquellos que recibieron la dosis de 135 mg/m²: 18% contra 14% (p=0,28). No se observaron diferencias en el índice de respuesta cuando se compararon la infusión de 3 horas de duración y la infusión de 24 horas de duración: 15% contra 17% (p=0,50). Los pacientes que recibieron la dosis de 175 mg/m² de TAXOL® tuvieron un tiempo hasta la progresión más prolongado que aquellos que recibieron la dosis de 135 mg/m²: media 4,2 contra 3,1 meses (p=0,03). El tiempo medio hasta la progresión entre los pacientes que recibieron la infusión de 3 horas de duración y la infusión de 24 horas de duración fue de 4,0 meses contra 3,7 meses, respectivamente. La supervivencia media fue de 11,6 meses en los pacientes tratados con la dosis de 175 mg/m² de TAXOL® y de 11,0 meses en los pacientes tratados con la dosis de 135mg/m² (p=0,92). La supervivencia media fue de 11,7 meses para los pacientes que recibieron la infusión de 3 horas de duración de TAXOL® y de 11,2 meses en los pacientes que recibieron la infusión de 24 horas de duración (p=0,91). Estos análisis estadísticos deben observarse con precaución debido a las múltiples comparaciones que se realizaron.

TAXOL® continuó siendo activo en pacientes que habían desarrollado resistencia al tratamiento con agentes que contienen platino (definida como una progresión del tumor durante el tratamiento o una recidiva del tumor dentro de los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento con platino), con índices de respuesta del 14% en el estudio de Fase 3 y del 31% en los estudios de Fase 1 y 2.

El perfil de eventos adversos en este estudio de Fase 3 fue coherente con el que se observó en el análisis combinado de los datos de 812 pacientes tratados en 10 estudios clínicos. Estos eventos adversos y los eventos adversos del estudio de Fase 3 sobre segunda línea de tratamiento del carcinoma de ovario se describen en la sección **REACCIONES ADVERSAS** en forma de tablas (**Tablas 11 y 13**) y texto.

Los resultados de este estudio randomizado avalan el uso de TAXOL® en dosis de 135 a 170 mg/m², administrado en forma de infusión intravenosa de 3 horas de duración. Las mismas dosis administradas en infusión de 24 horas de duración fueron más tóxicas. Sin embargo, el estudio no tuvo potencia suficiente para determinar si una dosis o un régimen en particular permitían producir una eficacia superior.

Carcinoma mamario

Terapia adyuvante

En un estudio de Fase 3 Intergroup (Cáncer y Leucemia Grupo B [CALGB], Grupo de Oncología Cooperativa del Este [ECOG], Grupo Nor-central de Tratamiento del Cáncer [NCCTG] y Grupo de Oncología del Sudoeste [SWOG]) se randomizaron 3170 pacientes con carcinoma mamario nódulo positivo para recibir tratamiento adyuvante con TAXOL® o para no recibir quimioterapia después de cuatro ciclos de tratamiento con doxorrubicina y ciclofosfamida (AC). Este estudio multicéntrico se realizó con mujeres con nódulos linfáticos histológicamente positivos después de una mastectomía o de una mastectomía parcial y de disecciones nodulares. El estudio factorial 3 x 2 fue diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de tres niveles diferentes de dosis de doxorrubicina (A) y evaluar el efecto del agregado de TAXOL® administrado después de la finalización del tratamiento AC. Después de la estratificación en función del número de nódulos linfáticos positivos (1-3, 4-9, ó 10+), las pacientes fueron randomizadas para recibir

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

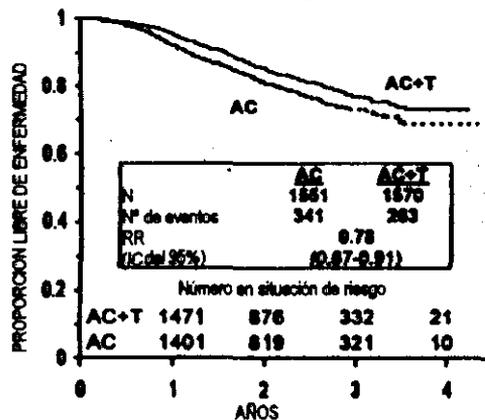
Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez 9
Farmacéutico
Co-Director Técnico



ciclofosfamida a una dosis de 600 mg/m² y doxorubicina a dosis de 60 mg/m² (en dos dosis divididas los días 1 y 2) ó 90 mg/m² (en dos dosis divididas los días 1 y 2) con soporte profiláctico con G-CSF o ciprofloxacina) cada 3 semanas por cuatro ciclos de tratamiento con TAXOL® 175 mg/m² en forma de infusión de 3 horas de duración cada 3 semanas durante cuatro ciclos adicionales o sin quimioterapia adicional. Las pacientes cuyos tumores eran positivos debían recibir tratamiento posterior con tamoxifeno (20 mg diarios durante 5 años); las pacientes sometidas a mastectomía parcial antes del estudio debían recibir radiación mamaria después de la recuperación de las toxicidades relacionadas con el tratamiento.

Al momento de este análisis, el seguimiento medio fue de 30,1 meses. De las 2066 pacientes receptoras de hormonas positivas, 93% recibieron tamoxifeno. Los análisis primarios de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global utilizaron modelos de Cox de múltiples variables, que incluyeron la administración de TAXOL®, la dosis de doxorubicina, el número de nódulos linfáticos positivos, el tamaño del tumor, la condición menopáusica y el estado de los receptores de estrógeno como factores. Sobre la base del modelo de supervivencia libre de enfermedad, las pacientes tratadas con AC seguido de TAXOL® tuvieron una reducción del 22% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad comparado con las pacientes randomizadas sólo tratadas con AC (Relación de riesgo [RR] = 0,78, IC del 95% 0,67-0,91, p=0,0022). También tuvieron una reducción del 26% en el riesgo de muerte (RR = 0,74, IC del 95% 0,60-0,92, p=0,0065). Para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global los valores p no fueron ajustados en función de los análisis provisorios. En las Figuras 3 y 4 se observan las curvas de Kaplan-Meier. El aumento de la dosis de doxorubicina a niveles superiores a 60 mg/m² no tuvo efecto sobre la supervivencia libre de enfermedad o sobre la supervivencia global

FIGURA 3
SUPERVIVENCIA SIN ENFERMEDAD: AC COMPARADO CON AC+T

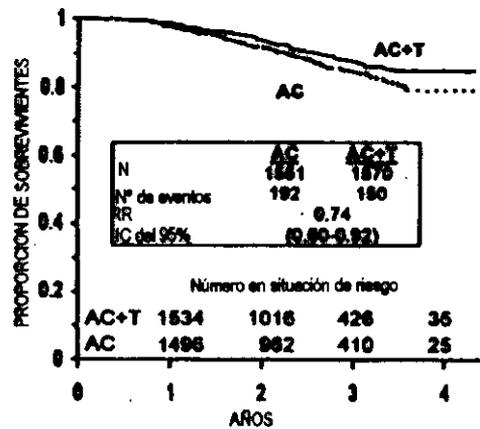


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 10



FIGURA 4
SUPERVIVENCIA: AC COMPARADO CON AC+T



Análisis de sub-grupos: Se examinaron los sub-grupos definidos en función de variables de conocida importancia pronóstica en el tratamiento adyuvante del carcinoma mamario, incluidos el número de nódulos linfáticos positivos, el tamaño del tumor, el estado de los receptores hormonales y la condición menopáusica. Dichos análisis deben interpretarse con precaución ya que la conclusión más segura es el resultado global del estudio. En general, se observó una reducción del riesgo similar a la reducción global con TAXOL® (paclitaxel) tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global en todos los sub-grupos más grandes, con una excepción; los pacientes con tumores receptores positivos tuvieron una menor reducción del riesgo (RR = 0,92) para la supervivencia libre de enfermedad con TAXOL que en los otros grupos. En la **Tabla 4** se observan los análisis de los sub-grupos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 María Belén Pont
 Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico 11



TABLA 4

ANÁLISIS DE SUB-GRUPOS –ESTUDIO SOBRE TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CARCINOMA MAMARIO

Sub-grupo de pacientes	Supervivencia libre de enfermedad			Supervivencia global	
	Nº de pacientes	Nº de recurrencias	Relación de riesgo (IC 95%)	Nº de muertes	Relación de riesgo (IC 95%)
Nº de nódulos positivos					
1-3	1449	221	0,72 (0,55-0,94)	107	0,76 (0,52-1,12)
4-9	1310	274	0,78 (0,61-0,99)	148	0,66 (0,47-0,91)
10+	360	129	0,93 (0,66-1,31)	87	0,90 (0,59-1,36)
Tamaño del tumor (cm)					
≤ 2	1096	153	0,79 (0,57-1,08)	67	0,73 (0,45-1,18)
>2 y ≤ 5	1611	358	0,79 (0,64-0,97)	201	0,74 (0,56-0,98)
>5	397	111	0,75 (0,51-1,08)	72	0,73 (0,46-1,16)
Condición menopáusica					
Pre	1929	374	0,83 (0,67-1,01)	187	0,72 (0,54-0,97)
Post	1183	250	0,73 (0,57-0,93)	155	0,77 (0,56-1,06)
Estado de receptores					
Positivos ^a	2066	293	0,92 (0,73-1,16)	126	0,83 (0,59-1,18)
Negativos/desconocido ^b	1055	331	0,68 (0,55-0,85)	216	0,71 (0,54-0,93)

^a Positivo para los receptores de estrógeno o de progesterona

^b Negativo o faltante tanto para los receptores de estrógeno como para los receptores de progesterona (ambos faltantes n= 15)

Estos análisis retrospectivos de sub-grupos sugieren que el efecto beneficioso de TAXOL® queda claramente demostrado en el sub-grupo de receptores negativos, pero no tan claramente en el grupo de pacientes con receptores positivos. Respecto de la condición menopáusica, el beneficio de TAXOL® es coherente (ver **Tabla 4** y **Figuras 5 a 8**).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 María Belén Pont
 Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico 12



FIGURA 5
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD
ESTADO DE RECEPTORES NEGATIVO/DESCONOCIDO
AC COMPARADO CON AC+T

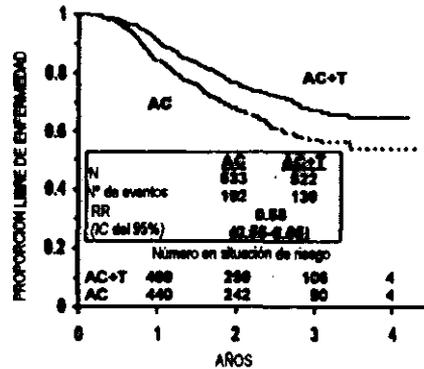
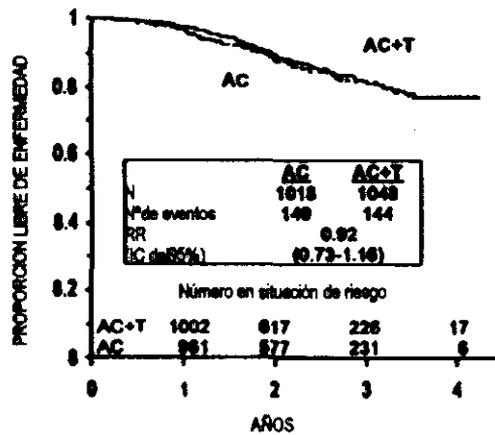


FIGURA 6
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD
ESTADO DE RECEPTORES POSITIVO
AC COMPARADO CON AC+T



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 13

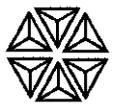


FIGURA 7
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD
PACIENTES PREMENOPÁUSICAS
AC COMPARADO CON AC+T

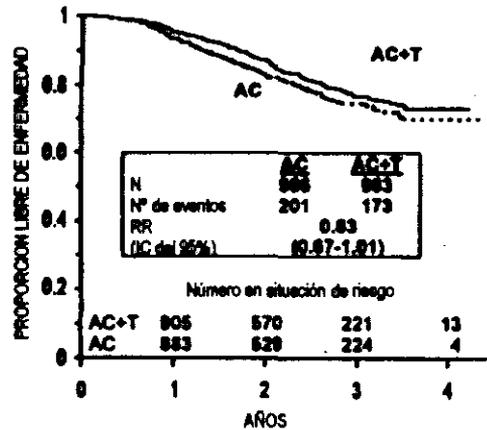
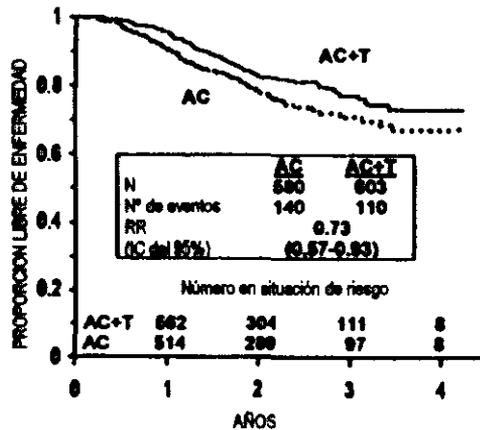


FIGURA 8
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD
PACIENTES POSMENOPÁUSICAS
AC COMPARADO CON AC+T



El perfil de eventos adversos de las pacientes que recibieron TAXOL® después del tratamiento con AC fue coherente con el que se observó en el análisis combinado de los datos de 812 pacientes (Tabla 11) tratadas con TAXOL® como único agente en 10 estudios clínicos. Estos eventos adversos se describen en la sección **REACCIONES ADVERSAS** en forma de tablas (Tablas 11 y 14).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Después del fracaso de la quimioterapia inicial

Se utilizaron los datos de 83 pacientes que se obtuvieron en tres estudios abiertos de Fase 2 de 471 pacientes que participaron en un estudio randomizado de Fase 3 para avalar el uso de TAXOL® en pacientes con carcinoma mamario metastásico.

Estudios abiertos de Fase 2: Se realizaron dos estudios con 53 pacientes previamente tratadas con un máximo de un régimen quimioterapéutico previo. En estos dos estudios se administró TAXOL® en forma de infusión de 24 horas de duración con una dosis inicial de 250 mg/m² (con soporte de G-CSF) o de 200 mg/m². Los índices de respuesta fueron del 57% (IC del 95%: 37-75%) y del 52% (IC del 95%: 32-72%), respectivamente. El tercer estudio de Fase 2 se realizó con pacientes que habían sido sumamente tratadas anteriormente que no habían logrado beneficiarse con el tratamiento con antraciclina y que habían recibido como mínimo dos regímenes de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad metastásica. La dosis de TAXOL® fue de 200 mg/m² en forma de infusión de 24 horas de duración con soporte de G-CSF. Nueve de las 30 pacientes lograron una respuesta parcial, con un índice de respuesta del 30% (IC del 95%: 15-50%).

Estudio randomizado de Fase 3: Este estudio multicéntrico se realizó con pacientes previamente tratadas con uno o dos regímenes de quimioterapia. Las pacientes fueron randomizadas para recibir TAXOL (paclitaxel) a dosis de 175 mg/m² o de 135 mg/m² en forma de infusión de 3 horas de duración. De las 471 pacientes que participaron, el 60% tenía enfermedad sintomática, con deterioro funcional al ingresar al estudio, y el 73% tenía metástasis viscerales. En estas pacientes, la quimioterapia había fracasado ya sea como tratamiento adyuvante (30%), en el tratamiento de metástasis (39%) o en ambas (31%). El 67% de las pacientes había sido previamente expuestas a antraciclinas y el 23% de éstas tenían una enfermedad considerada resistente a esta clase de agentes.

El índice de respuesta global en las 454 pacientes evaluables fue del 26% (IC del 95%: 22-30%), con 17 respuestas completas y 99 respuestas parciales. La duración media de la respuesta, medida a partir del primer día de tratamiento, fue de 8,1 meses (rango: 3,4-18,1+ meses). En general para las 471 pacientes, el tiempo medio hasta la progresión fue de 3,5 meses (rango: 0,03-17,1 meses). La supervivencia media fue de 11,7 meses (rango: 0-18,9 meses).

En la siguiente tabla se observan los índices de respuesta, la supervivencia media y el tiempo medio hasta la progresión correspondientes a ambos brazos de tratamiento:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 15



TABLA 5

EFICACIA EN CÁNCER MAMARIO DESPUÉS DEL FRACASO DE LA QUIMIOTERAPIA PREVIA O DENTRO DE LOS 6 MESES DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

	175/3 (n=235)		135/3 (n=236)
Respuesta			
- Índice (porcentaje)	28		22
- Valor-p		0,135	
Tiempo hasta la progresión			
- Media (meses)	4.2		3.0
- Valor-p		0,027	
Supervivencia			
- Media (meses)	11,7		10,5
- Valor-p		0,321	

El perfil de reacciones adversas entre las pacientes que recibieron TAXOL® como único agente en el estudio de Fase 3 fue coherente con el que se observó en el análisis combinado de los datos de 812 pacientes tratadas en 10 estudios clínicos. Estos eventos adversos y los eventos adversos observados en el estudio de Fase 3 sobre carcinoma mamario se describen en la sección **REACCIONES ADVERSAS** en forma de tablas (Tablas 11 y 15).

Carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP)

En un estudio de fase 3 randomizado y abierto realizado por el ECOG, se randomizó a 599 pacientes para recibir TAXOL® (T) 135 mg/m² en forma de infusión de 24 horas de duración en combinación con cisplatino (c) 75 mg/m², TAXOL (T) 250 mg/m² en forma de infusión de 24 horas de duración en combinación con cisplatino (c) 75 mg/m² con soporte de G-CSF, o cisplatino (c) 75 mg/m² el día 1 seguido de etopósido (VP) 100 mg/m² los días 1, 2 y 3 (control).

En la siguiente tabla se observan los índices de respuesta, el tiempo medio hasta la progresión, la supervivencia media y los índices de supervivencia a un año. Los valores p informados no han sido ajustados en función de las múltiples comparaciones. Hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de ambos brazos de tratamiento con TAXOL® más cisplatino en los índices de respuesta y el tiempo hasta la progresión del tumor. No hubo diferencias de significación estadística en la supervivencia entre el brazo de tratamiento con TAXOL® más cisplatino y el brazo de tratamiento con cisplatino más etopósido.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



TABLA 6

PARÁMETROS DE EFICACIA EN EL ESTUDIO DE FASE 3 SOBRE PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO DEL CPCNP

	T135/24 c75 (n=198)	T250/24 c75 (n=201)	VP100 ^a c75 (n=200)
Respuesta			
- Índice (porcentaje)	25	23	12
- Valor-p ^b	0,001	<0,001	
Tiempo hasta la progresión			
- Media (meses)	4,3	4,9	2,7
- Valor-p ^b	0,05	0,004	
Supervivencia			
- Media (meses)	9,3	10,0	7,4
- Valor-p ^b	0,12	0,08	
Supervivencia a un año			
- Porcentaje de pacientes	36	40	32

^a Etopósido (VP) 100 mg/m² administrado por vía IV los días 1, 2 y 3.

^b Comparado con cisplatino/etopósido

En el estudio realizado por el ECOG, el cuestionario de Evaluación Funcional de la Terapia de Cáncer de Pulmón (FACT-L) tuvo siete sub-escalas que midieron la evaluación subjetiva del tratamiento. De las siete, la sub-escala de Síntomas Específicos del Cáncer de Pulmón favoreció al tratamiento con TAXOL 135 mg/m²/24 horas más cisplatino por encima de la rama con cisplatino/etopósido. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento respecto de los otros factores.

El perfil de eventos adversos para los pacientes que recibieron TAXOL® combinado con cisplatino en estos estudios fue generalmente coherente con el que se observó en el análisis combinado de los datos de 812 pacientes tratados con TAXOL® como único agente en 10 estudios clínicos. Estos eventos adversos y los eventos adversos del estudio de Fase 3 sobre primera línea de tratamiento del CPCNP se describen en la sección **REACCIONES ADVERSAS** en forma de tablas descriptivas (**Tablas 11 y 16**).

Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA

Los datos de dos estudios de Fase 2 abiertos avalan el uso de TAXOL® (paclitaxel) como segunda línea de tratamiento en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA. Cincuenta y nueve de los 85 pacientes que participaron en estos estudios habían recibido previamente terapia sistémica, incluidos interferón alfa (32%), daunorubicina (31%), doxorubicina (2%) y quimioterapia con contenido de doxorubicina (42%) y el 64% había recibido tratamiento previo con antraciclinas. El 85% de los pacientes previamente tratados habían progresado durante el tratamiento sistémico o bien no lo habían tolerado.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 17



En el estudio CA139-174 los pacientes recibieron TAXOL® 135 mg/m² en forma de infusión de 3 horas de duración cada 3 semanas (intensidad de dosis prevista 45 mg/m²/semana). En caso de no observarse toxicidad limitante de la dosis, los pacientes recibían 155 mg/m² y 175 mg/m² en los ciclos de tratamiento posteriores. Inicialmente no debían utilizarse factores de crecimiento hematopoyético. En el estudio CA139-281 los pacientes recibieron TAXOL® 100 mg/m² en forma de infusión de 3 horas de duración cada 2 semanas (intensidad de dosis prevista 50 mg/m²/semana). En este estudio los pacientes podían recibir factores de crecimiento hematopoyético antes del comienzo del tratamiento con TAXOL® o bien comenzar con este soporte en la forma indicada; no se aumentó la dosis de TAXOL®. La intensidad de la dosis de TAXOL® empleada en esta población de pacientes fue inferior a la intensidad de la dosis recomendada para otros tumores sólidos.

Todos los pacientes tenían una enfermedad diseminada y de poco riesgo. Aplicando los criterios para determinar los estadios de la enfermedad de la ACTG a los pacientes que habían recibido previamente terapia sistémica, el 93% tenía poco riesgo respecto del grado de la enfermedad (T₁), el 88% tenía un recuento de CD4 <200 células/mm³ (I₁) y el 97% tenían poco riesgo considerando su enfermedad sistémica (S₁).

Todos los pacientes del estudio CA139-174 tenían un nivel de 80 ó 90 en la escala de desempeño de Karnofsky en condición basal; en el estudio CA139-281 hubo 26 (46%) pacientes con nivel de 70 o menos en la escala de desempeño de Karnofsky en condición basal.

TABLA 7
GRADO DE LA ENFERMEDAD AL INGRESAR AL ESTUDIO
Porcentaje de pacientes

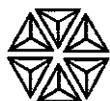
	Terapia sistémica previa (n=59)
Visceral ± edema ± oral ± cutáneo	42
Edema o nódulos linfáticos ± oral ± cutáneo	41
Oral ± cutáneo	10
Sólo cutáneo	7

Si bien la intensidad de la dosis prevista en ambos estudios fue levemente diferente (45 mg/m²/semana en el estudio CA139-174 y 50 mg/m²/semana en el estudio CA139-281), la intensidad de la dosis administrada fue de 38-39 mg/m²/semana en ambos estudios, con un rango similar (20-24 a 51-61).

Eficacia: Se evaluó la eficacia de TAXOL® evaluando la respuesta del tumor cutáneo de acuerdo con los criterios modificados de la ACTG buscando evidencias de beneficio clínico para el

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 18



paciente en seis dominios de síntomas y/o condiciones comúnmente relacionadas con el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA.

Respuesta del tumor cutáneo (Criterios modificados de la ACTG): El índice de respuesta objetiva fue del 59% (IC del 95%: 46-72%) (35 de 59 pacientes) en los pacientes con terapia sistémica previa. Las respuestas cutáneas fueron básicamente definidas como un aplastamiento de más del 50% de las lesiones previamente protuberantes.

TABLA 8
MEJOR RESPUESTA GLOBAL (CRITERIOS MODIFICADOS DE LA ACTG)
Porcentaje de pacientes

	Terapia sistémica previa (n=59)
Respuesta completa	3
Respuesta parcial	56
Enfermedad estable	29
Progresión	8
Muerte precoz/toxicidad	3

El tiempo medio hasta la respuesta fue de 8,1 semanas y la duración media de la respuesta, medida a partir del primer día de tratamiento, fue de 10,4 meses (IC del 95%: 7,0-11,0 meses) en los pacientes previamente tratados con terapia sistémica. El tiempo medio hasta la progresión fue de 6,2 meses (IC del 95%: 4,6-8,7 meses).

Otros beneficios clínicos: La mayoría de los datos sobre los beneficios para el paciente se evaluaron en forma retrospectiva (dichos análisis no estaban incluidos en los protocolos de estudio). No obstante, las descripciones clínicas y las fotografías indicaron un claro beneficio en algunos pacientes, incluidos casos de mejoría de la función pulmonar en pacientes con compromiso pulmonar, mejor ambulación, resolución de úlceras y menor requerimiento de analgésicos en pacientes con SK con compromiso de los pies y resolución de las lesiones y del edema facial en pacientes con SK con compromiso del rostro, las extremidades y los genitales.

Seguridad: El perfil de eventos adversos de TAXOL® administrado a pacientes con enfermedad por HIV avanzada y sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA de bajo riesgo fue generalmente similar al que se observó en el análisis combinado de los datos de 812 pacientes con tumores sólidos. Estos eventos adversos y los eventos adversos de los estudios de Fase 2 sobre segunda línea de estudios del sarcoma de Kaposi se describen en la sección **REACCIONES ADVERSAS** en forma de tablas descriptivas (**Tablas 11 y 17**). Sin embargo, en esta población de pacientes inmunosuprimidos, se recomienda una menor intensidad de dosis de TAXOL® y una terapia de soporte que incluya factores de crecimiento hematopoyético en aquellos que presentan neutropenia severa. Los pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA pueden sufrir una toxicidad hematológica más grave que los pacientes con tumores sólidos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 19



POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Nota: No se recomienda el contacto del concentrado sin diluir con equipos o dispositivos plastificados con cloruro de polivinilo (PVC) empleados para preparar las soluciones para infusión. A fin de minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP [di-(2-etilhexil)ftalato] que puede filtrarse de las bolsas o sets para infusión de PVC, las soluciones de TAXOL® diluido deben conservarse preferentemente en frascos (de vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse a través de sets de administración recubiertos con polietileno.

Todos los pacientes deben ser medicados antes de la administración de TAXOL® a fin de prevenir las reacciones de hipersensibilidad severa. La medicación previa puede consistir en dexametasona 20 mg por vía oral administrada aproximadamente 12 y 6 horas antes de la administración de TAXOL®, difenhidramina (o un equivalente) 50 mg por vía IV 30 a 60 minutos antes de la administración de TAXOL® y cimetidina (300 mg) o ranitidina (50 mg) por vía IV 30 a 60 minutos antes de la administración de TAXOL®.

Para las pacientes con carcinoma de ovario se recomiendan los siguientes regímenes (Ver **ESTUDIOS CLINICOS: Carcinoma de ovario**):

- 1) En las pacientes con carcinoma de ovario no tratadas previamente se recomienda administrar uno de los siguientes regímenes cada 3 semanas. Al elegir el régimen adecuado se deben evaluar las diferentes toxicidades. (Ver **Tabla 12: REACCIONES ADVERSAS: Experiencias adversas específicas de la enfermedad**)
 - a. TAXOL® 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas seguido de cisplatino 75 mg/m²; o
 - b. TAXOL® 135 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 24 horas seguido de cisplatino 75 mg/m².
- 2) En las pacientes con carcinoma de ovario previamente tratadas con quimioterapia se han utilizado diferentes dosis y regímenes de TAXOL®; no obstante, aún no se conoce con certeza cuál es el régimen óptimo. El régimen recomendado es TAXOL® 135 mg/m² ó 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas.

En las pacientes con **carcinoma mamario** se recomiendan los siguientes regímenes. (ver **ESTUDIOS CLINICOS: Carcinoma mamario**)

- 1) Para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama nódulo positivo, el régimen recomendado es TAXOL® 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas durante 4 ciclos de tratamiento administrados secuencialmente con quimioterapia combinada que contenga doxorubicina. En el estudio clínico se utilizaron 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida. (Ver **ESTUDIOS CLINICOS: Carcinoma mamario**)
- 2) En caso de fracaso de la quimioterapia inicial para la enfermedad metastásica o recaída dentro de los 6 meses de la quimioterapia adyuvante, un régimen de TAXOL® 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas demostró ser efectivo.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Abolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 20



Para los pacientes con **carcinoma pulmonar de células no pequeñas** el régimen recomendado consiste en administrar TAXOL® 135 mg/m² por vía intravenosa durante 24 horas seguido de cisplatino 75 mg/m², cada 3 semanas.

Para los pacientes con **sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA** se recomienda administrar TAXOL® 135 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas o TAXOL® 100 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas cada 2 semanas (intensidad de la dosis 45-50 mg/m²/semana). En dos estudios clínicos en los que se evaluaron estos regímenes (ver **ESTUDIOS CLINICOS: Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA**) el primer régimen (135 mg/m² cada 3 semanas) resultó ser más tóxico que el segundo. Además, todos los pacientes con bajo nivel de desempeño fueron tratados con el segundo régimen (100 mg/m² cada 2 semanas).

Teniendo en cuenta la inmunosupresión de los pacientes con enfermedad por HIV avanzada, se recomienda efectuar las siguientes modificaciones en esta población de pacientes:

- 1) Reducir la dosis de dexametasona, una de las tres drogas utilizadas como medicación previa, a 10 mg por vía oral (en lugar de 20 mg por vía oral).
- 2) Iniciar o repetir el tratamiento con TAXOL® sólo si el recuento de neutrófilos asciende a 1000 células/mm³ como mínimo.
- 3) Reducir la dosis de los posteriores ciclos de TAXOL® en un 20% en los pacientes que experimenten neutropenia severa (neutrófilos <500 células/mm³ durante una semana o más),
- 4) Iniciar la administración concomitante de factor de crecimiento hematopoyético (G-CSF), según indicación clínica.

En el tratamiento de pacientes con tumores sólidos (ovario, mama y CPCNP) no se deben repetir los ciclos de TAXOL® hasta tanto el recuento de neutrófilos y el recuento de plaquetas alcancen 1500 células/mm³ y 100.000 células/mm³ como mínimo, respectivamente. TAXOL® no debe ser administrado a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA si el recuento de neutrófilos en condición basal o en algún momento posterior es inferior a 1000 células/mm³. En los pacientes que experimenten neutropenia severa (neutrófilos <500 células/mm³ durante una semana o más) o neuropatía periférica severa durante el tratamiento con TAXOL® se deberá reducir la dosis de los ciclos posteriores en un 20%. La incidencia de neurotoxicidad y la severidad de la neutropenia aumentan con la dosis.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática pueden presentar un mayor riesgo de padecer toxicidades, principalmente mielosupresión grado III – IV (ver **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS – PROPIEDADES y PRECAUCIONES: Hepáticas**). Se recomienda realizar un ajuste de dosis según las recomendaciones de la siguiente tabla tanto para las infusiones de 3 hs como para las de 24 hs de duración. Los pacientes deberán ser monitoreados de cerca por el desarrollo de mielosupresión profunda.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 21



TABLA 9
Recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática en base a los datos de los ensayos clínicos ^a

Grado de insuficiencia hepática			
Niveles de Transaminasa		Niveles de bilirrubina ^b	Dosis recomendada de TAXOL® ^c
infusión de 24hs			
< 2 x ULN	y	≤ 1,5 mg/dL	135 mg/m ²
2 a < 10 x ULN	y	≤ 1,5 mg/dL	100 mg/m ²
< 10 x ULN	y	1,6 - 7,5 mg/dL	50 mg/m ²
≥ 10 x ULN	o	> 7,5 mg/dL	No se recomienda
infusión de 3hs			
< 10 x ULN	y	≤ 1,25 x ULN	175 mg/m ²
< 10 x ULN	y	1,26 - 2,0 x ULN	135 mg/m ²
< 10 x ULN	y	2,01 - 5,0 x ULN	90 mg/m ²
≥ 10 x ULN	o	> 5,0 x ULN	No se recomienda

^a Las recomendaciones se basan en los regímenes de administración de 135mg/m² durante 24 hs o 175mg/m² durante 3 hs en pacientes sin insuficiencia hepática, no hay información disponible para recomendar un ajuste de dosis con otros regímenes de administración (ej. pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA)

^b Las diferencias de criterio en los niveles de bilirrubina entre las infusiones de 3 hs y 24 hs de duración se deben a diferencias en el diseño de los estudios.

^c Las recomendaciones de dosis son para el primer ciclo de tratamiento, las dosis subsiguientes deberán ajustarse en forma individual según la tolerancia del paciente.

ULN = Límite superior del rango normal.

Preparación y precauciones durante la administración

Se deberán considerar los procedimientos para la manipulación y el desecho adecuados de drogas oncológicas. Para minimizar el riesgo de exposición dérmica, siempre se deben utilizar guantes impermeables cuando se manipulan viales que contienen TAXOL Inyectable. En caso de que la solución de TAXOL® entre en contacto con la piel, se deberá lavar de inmediato la zona con abundante agua y jabón. Se han informado casos de hormigueos, enrojecimiento y ardor después de la exposición tópica al producto. En caso de que TAXOL® entrara en contacto con las membranas mucosas, se deberá aplicar abundante agua sobre las mismas. Se han informado casos de disnea, dolor de pecho, ardor de ojos, dolor de garganta y náuseas como consecuencia de la inhalación del producto.

Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorear el sitio de inyección para determinar toda posible infiltración durante la administración de la droga. (Ver **PRECAUCIONES: Reacciones en el sitio de inyección.**)

Preparación para la administración por vía intravenosa

TAXOL® inyectable debe diluirse antes de la infusión con cloruro de sodio USP para inyección al 0,9%, dextrosa USP para inyección al 5%, dextrosa al 5% y cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 5% en inyección de Ringer para obtener una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml. Las soluciones se mantienen física y químicamente estables durante un máximo de 27 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25° C) y en condiciones de iluminación ambiental. Los productos para administración parenteral deben ser visualmente inspeccionados para determinar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Una vez preparadas, las soluciones pueden presentar un aspecto turbio atribuible al vehículo de la formulación. No se ha observado una pérdida de potencia significativa después de la administración simulada de solución a través de un tubo para administración IV que contenía un filtro (0,22 micrones) en línea.

Los datos obtenidos acerca de la presencia del plastificante extraíble DEHP [di-(2-etilhexil)ftalato] indican que los niveles aumentan con el tiempo y la concentración cuando la dilución se prepara en envases de PVC. En consecuencia, no se recomienda el uso de envases y sets de administración plastificados con PVC. Las soluciones de TAXOL® deben prepararse y conservarse en envases de vidrio, polipropileno o poliolefina. Se deben utilizar sets de administración que no contengan PVC, tales como los recubiertos con polietileno.

TAXOL® debe administrarse a través de un filtro en línea con una membrana microporosa no mayor a 0,22 micrones. El uso de dispositivos de filtrado que incorporan tubos cortos de entrada y salida recubiertos con PVC no provocan una filtración significativa de DEHP.

No se debe utilizar dispositivos con púas con los frascos de TAXOL® ya que pueden provocar que el tapón colapse con la consiguiente pérdida de integridad de la esterilidad de la solución de TAXOL®.

Estabilidad

Los frascos de TAXOL® inyectable que no hubieran sido abiertos se mantienen estables hasta la fecha indicada en el envase cuando se almacenan entre 20° - 25°C en su envase original. Ni el congelamiento ni la refrigeración del producto afectan su estabilidad.

En condiciones de refrigeración, los componentes de TAXOL® pueden precipitar pero vuelven a disolverse una vez que alcanzan la temperatura ambiente con mínima o ninguna agitación. Estas circunstancias no afectan la calidad del producto. Si la solución continúa presentando un aspecto turbio o si se observa la presencia de un precipitado insoluble, se deberá descartar el frasco. Las soluciones para infusión preparadas de la manera recomendada se mantienen estables a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y en condiciones de iluminación ambiental hasta 27 horas.

CONTRAINDICACIONES

TAXOL® está contraindicado en pacientes que hubieran experimentado reacciones de hipersensibilidad a TAXOL® o a otros componentes de la fórmula por ej: aceite de ricino polioxietilado.

TAXOL® no debe administrarse a pacientes con tumores sólidos que tengan un recuento basal de neutrófilos de <1500 células/mm³ o a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA con un recuento basal de neutrófilos de <1000 células/mm³.

ADVERTENCIAS

Se han observado casos de anafilaxis y reacciones severas de hipersensibilidad caracterizadas por disnea e hipotensión que requieren tratamiento, angioedema y urticaria generalizada en el 2-4% de los pacientes tratados con TAXOL® en los estudios clínicos. Se han producido algunos casos fatales a pesar de la medicación previa. Todos los pacientes deben recibir tratamiento

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



previo con corticosteroides, difenhidramina y antagonistas de la H₂ (Ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Los pacientes que experimenten reacciones severas de hipersensibilidad, no deberán ser tratados nuevamente con TAXOL®.

La supresión de la médula ósea (fundamentalmente neutropenia) es dependiente de la dosis y es la toxicidad limitante de la dosis. El nadir de neutrófilos se produjo en una media de 11 días. TAXOL® no debe ser administrado a pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1500 células/mm³ (<1000 células/mm³ para los pacientes con SK). Durante el tratamiento con TAXOL® deberán realizarse monitoreos regulares del recuento sanguíneo. Los pacientes no deben ser tratados con un nuevo ciclo de TAXOL® hasta tanto los neutrófilos recuperen un nivel de >1500 células/mm³ (>1000 células/mm³ en los pacientes con SK) y las plaquetas recuperen un nivel de >100.000 células/mm³.

Se han registrado severas anomalías de la conducción en <1% de los pacientes durante el tratamiento con TAXOL® que en algunos casos requirieron la colocación de un marcapasos. Si el paciente desarrollara una significativa anomalía de la conducción durante la infusión de TAXOL® deberá instituirse el tratamiento correspondiente y efectuar un monitoreo cardíaco continuo durante las sucesivas administraciones de TAXOL®.

Embarazo

TAXOL® puede provocar daño fetal si se administra durante el embarazo. La administración de paclitaxel a conejos durante la organogénesis a dosis de 3 mg/kg/día (aproximadamente 0,2 la máxima dosis diaria recomendada para seres humanos sobre la base de mg/m²) provocó toxicidad embrionaria y fetal, manifestada en forma de mortalidad intrauterina, aumento de las reabsorciones y de las muertes fetales. También se observó toxicidad maternal con esta dosis. No se observaron efectos teratogénicos con una dosis de 1,mg/kg/día (aproximadamente 1/15 de la máxima dosis diaria recomendada para seres humanos sobre la base de mg/m²); no fue posible evaluar el potencial teratogénico con dosis más elevadas debido a la alta mortalidad fetal.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si TAXOL® es utilizado durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento se deberá informarle los potenciales riesgos para el feto. Las mujeres con potencial procreativo deben evitar quedar embarazadas.

PRECAUCIONES

No se recomienda el contacto del concentrado sin diluir con equipos o dispositivos plastificados con cloruro de polivinilo (PVC) empleados para preparar las soluciones para infusión. A fin de minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP [di-(2-etilexil)ftalato] que puede filtrarse de las bolsas o sets para infusión de PVC, las soluciones de TAXOL® diluido deben conservarse preferentemente en frascos (de vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse a través de sets de administración recubiertos con polietileno. (Ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION - Preparación de la administración por vía IV**)

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Interacciones medicamentosas

En un estudio de Fase 1 en el que se utilizaron dosis crecientes de TAXOL® (110-200 mg/m²) y cisplatino (50 ó 75 mg/m²) en forma de infusiones secuenciales, la mielosupresión fue más profunda cuando se administró TAXOL® después del cisplatino que cuando se utilizó la secuencia inversa (es decir TAXOL® antes que cisplatino). Los datos farmacocinéticos de estos pacientes indicaron una reducción en el clearance de paclitaxel de aproximadamente un 33% cuando se administró TAXOL® después del cisplatino.

El metabolismo de TAXOL es catalizado por medio de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Se deberá tener precaución cuando se administre TAXOL concomitantemente con sustratos conocidos (por ejemplo, midazolam, buspirona, felodipina, lovastatina, eletriptan, sildenafil, simvastatina y triazolam), inhibidores (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina), e inductores (por ejemplo, rifampicina y carbamazepina) de CYP3A4 (véase **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

También se debe tener precaución cuando se administra TAXOL en forma concomitante con sustratos conocidos (por ejemplo, repaglinida y rosiglitazona), inhibidores (por ejemplo, gemfibrozilo) e inductores (por ejemplo, rifampicina) de CYP2C8 (véase **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

No se han evaluado en los estudios clínicos las potenciales interacciones entre TAXOL®, un sustrato de la isoenzima CYP3A4, y los inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir), que son sustratos o inhibidores de la isoenzima CYP3A4.

Los informes que surgen de la literatura sugieren que los niveles plasmáticos de doxorubicina (y su metabolito activo, doxorubicinol) pueden aumentar si se utilizan paclitaxel y doxorubicina en combinación.

Hematología: El tratamiento con TAXOL® no deberá administrarse a pacientes que tengan un recuento basal de neutrófilos inferior a 1500 células/mm³. A fin de monitorear la posibilidad de que se produzca mielotoxicidad, se recomienda realizar frecuentemente recuentos de células sanguíneas periféricas en todos los pacientes que reciban TAXOL®. Los pacientes no deberán recibir un nuevo ciclo de TAXOL® hasta tanto los neutrófilos recuperen un nivel de >1500 células/mm³ y las plaquetas recuperen un nivel de >100.000 células/mm³. En caso de neutropenia severa (<500 células/mm³ durante siete o más días) durante el ciclo de tratamiento con TAXOL®, se recomienda reducir la dosis de los subsiguientes ciclos de tratamiento en un 20%.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 25



Para los pacientes con enfermedad por HIV avanzada y sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA de bajo riesgo, se puede comenzar y repetir el tratamiento con TAXOL® con la dosis recomendada para esta enfermedad si el recuento de neutrófilos es como mínimo de 1000 células/mm³.

Reacciones de hipersensibilidad: Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad a los productos que contiene Cremophor® EL (por ej.: ciclosporina, concentrado inyectable y tenipósido, concentrado inyectable) no deben ser tratados con TAXOL®. A fin de evitar las reacciones de hipersensibilidad severas, todos los pacientes tratados con TAXOL® deben ser previamente medicados con corticosteroides (por ej.: dexametasona), difenhidramina y antagonistas de la H₂ (por ej.: cimetidina y ranitidina). Los síntomas menores tales como acaloramiento, reacciones cutáneas, disnea, hipotensión o taquicardia no requieren interrumpir el tratamiento. Sin embargo, reacciones severas tales como hipotensión que requiera tratamiento, disnea que requiera la administración de broncodilatadores, angioedema o urticaria generalizada requieren suspender de inmediato la administración de TAXOL® y administrar un tratamiento sintomático agresivo. Los pacientes que hubieran desarrollado reacciones de hipersensibilidad severas no deberán ser tratados nuevamente con TAXOL®.

Cardiovasculares: Se han observado casos de hipotensión, bradicardia e hipertensión durante la administración de TAXOL®, pero generalmente no requieren tratamiento. Ocasionalmente se pueden interrumpir o suspender las infusiones de TAXOL® a causa de hipertensión inicial o recurrente. Se recomienda el monitoreo frecuente de los signos vitales, particularmente durante la primera hora de infusión de TAXOL®. No se requiere el monitoreo cardíaco continuo, salvo en aquellos pacientes que presenten severas anomalías de conducción (Ver **ADVERTENCIAS**).

Cuando se utiliza TAXOL® en combinación con doxorubicina para el tratamiento del cáncer de mama metastásico sí se recomienda realizar un monitoreo de la función cardíaca. (ver **REACCIONES ADVERSAS**)

Sistema nervioso: Si bien los casos de neuropatía periférica son frecuentes, el desarrollo de sintomatología severa es inusual y requiere reducir en un 20% la dosis de los subsiguientes ciclos.

TAXOL® contiene alcohol deshidratado USP, 396 mg/ml. Se deberán tener en cuenta los posibles efectos del alcohol sobre el SNC. (Ver **PRECAUCIONES: Uso en pacientes pediátricos**)

Insuficiencia hepática: Hay pocas pruebas de que la mielotoxicidad de TAXOL® pueda exacerbarse en pacientes con bilirrubina total sérica >2 veces el LSN (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPIEDADES**). Se deberá tener precaución cuando se administre TAXOL® a dichos pacientes con la reducción de dosis recomendada en **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, TABLA 9**.

Reacciones en el sitio de inyección: Las reacciones en el sitio de aplicación de la inyección, incluidas las reacciones secundarias a la extravasación, generalmente fueron de grado leve, básicamente eritema, sensibilidad, decoloración cutánea o inflamación en el sitio de inyección.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 26



Estas reacciones fueron más frecuentes con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas de duración. Se ha informado la recurrencia de las reacciones cutáneas en el sitio de una extravasación anterior después de la administración de TAXOL® en un sitio diferente.

Se han informado eventos más severos, tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación cutánea, necrosis y fibrosis. En algunos casos, la manifestación de la reacción en el sitio de inyección se produjo durante una infusión prolongada o bien dentro de un lapso entre 1 semana y 10 días.

Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para las reacciones producidas por la extravasación. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorear el sitio de inyección para determinar toda posible infiltración durante la administración de la droga.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: No se ha estudiado el potencial carcinogénico de TAXOL® (paclitaxel).

Paclitaxel ha demostrado ser clastogénico *in vitro* (aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) e *in vivo* (test de micronúcleo en ratones). Paclitaxel no fue mutagénico en el test de Ames o en el ensayo de mutación genética CHO/HGPRT.

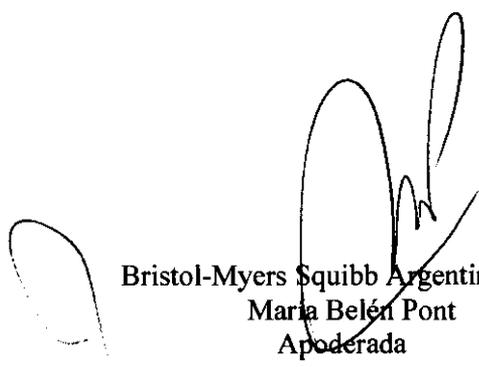
La administración de paclitaxel antes y durante el apareamiento produjo un deterioro de la fertilidad en las ratas macho y hembra a dosis iguales y mayores a 1 mg/kg/día (aproximadamente 0,04 la máxima dosis diaria recomendada para seres humanos sobre la base de mg/m²). A esta dosis, paclitaxel produjo índices reducidos de fertilidad y reproducción y aumentó la toxicidad embrionaria y fetal (Ver **ADVERTENCIAS**).

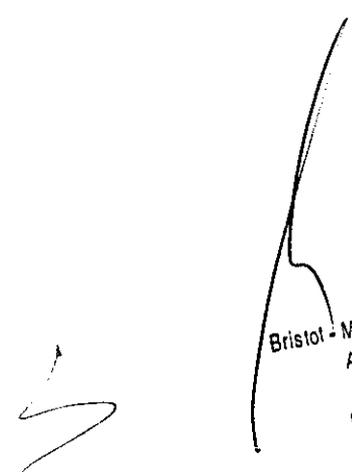
Embarazo:

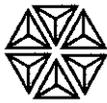
Categoría D. (Ver **ADVERTENCIAS**.)

Lactancia: Se desconoce si la droga se excreta en la leche materna. Después de la administración intravenosa de TAXOL® marcado radiactivamente con C¹⁴ a ratas los días 9 a 10 post-parto, las concentraciones de radiactividad en la leche fueron mayores a las concentraciones plasmáticas y se redujeron en forma paralela a las concentraciones plasmáticas. Como muchas drogas se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias para los lactantes, se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento con TAXOL®.

Uso en pacientes pediátricos: No se han establecido con certeza la seguridad y la efectividad de TAXOL® en pacientes pediátricos.

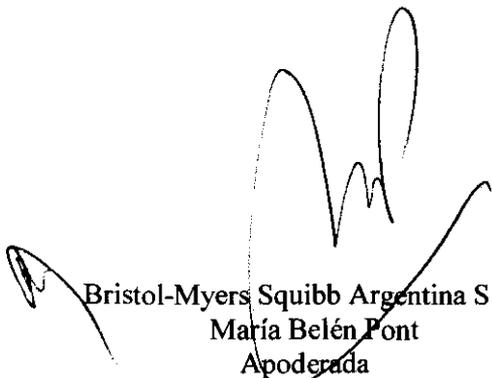

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

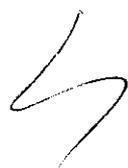

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Se han informado casos de toxicidad del sistema nervioso central (SNC) (raramente asociados con muerte) en un estudio clínico con pacientes pediátricos a los que se les infundió TAXOL® por vía intravenosa durante 3 horas a dosis de 350 mg/m² a 420 mg/m². Es muy probable que la toxicidad sea atribuible a la elevada dosis del componente etanol del vehículo de TAXOL® administrado en un breve período de tiempo. El uso concomitante de antihistamínicos puede intensificar este efecto. Si bien no se puede descartar el efecto de paclitaxel en sí mismo, deben tenerse en cuenta las altas dosis empleadas en este estudio (más de dos veces la máxima dosis recomendada para adultos) para poder evaluar la seguridad de TAXOL® en esta población de pacientes.

Uso en pacientes geriátricos: De los 2.228 pacientes que recibieron TAXOL® en 8 estudios clínicos en los que se evaluó la seguridad y eficacia en el tratamiento de cáncer avanzado de ovario, cáncer de mama, o CPNCP (cáncer de pulmón no pequeñas células) y de los 1.570 pacientes que recibieron TAXOL® en el estudio randomizado de adyuvancia en cáncer de mama, 649 pacientes (17%) eran mayores de 65 años y 49 pacientes (1%) eran de 75 años o mayores. En la mayoría de los estudios los casos de mielosupresión grave fueron más frecuentes en pacientes de edad avanzada; en algunos estudios, la neuropatía grave fue más común en los pacientes de edad avanzada. En 2 estudios clínicos de CPNCP, los pacientes de edad avanzada tratados con TAXOL® tuvieron una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Las estimaciones de eficacia resultaron similares en pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes; sin embargo, no se puede determinar una eficacia comparativa de manera confiable debido al reducido número de pacientes de edad avanzada que participaron de los estudios. En el estudio de primera línea de tratamiento en cáncer de ovario, los pacientes de edad avanzada tuvieron una mediana de sobrevida menor que los pacientes más jóvenes pero no hubo otros parámetros de eficacia que fueran más favorables para el grupo de pacientes más jóvenes. En la tabla 10 se observa la incidencia de neutropenia grado IV y de neuropatía grave que se observó en los estudios clínicos en función de la edad.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada




Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Tabla 10 - Eventos adversos en pacientes geriátricos tratados con TAXOL® durante los estudios clínicos

INDICACION (Estudio/Régimen)	PACIENTES [n/total (%)]			
	Neutropenia (Grado IV)		Neuropatía periférica (Grado III/IV)	
	Edad (años)		Edad (años)	
	≥ 65	< 65	≥ 65	< 65
♦ Cáncer de ovario				
(Intergrupo – 1ra línea/T 175/3 c75 ^a)	34/83 (41)	78/252 (31)	24/84 (29) ^b	46/255 (18) ^b
(GOG-111 – 1ra línea /T 135/24 c75 ^a)	48/61 (79)	106/129 (82)	3/62 (5)	2/134 (1)
(Fase 3 – 2da línea/T 175/3 ^c)	5/19 (26)	21/76 (28)	1/19 (5)	0/76 (0)
(Fase 3 – 2da línea /T 175/24 ^c)	21/25 (84)	57/79 (72)	0/25 (0)	2/80 (3)
(Fase 3 – 2da línea /T 135/3 ^c)	4/16 (25)	10/81 (12)	0/17 (0)	0/81 (0)
(Fase 3 – 2da línea /T 135/24 ^c)	17/22 (77)	53/83 (64)	0/22 (0)	0/83 (0)
(Fase 3 – 2da línea combinados)	47/82 (57) [*]	141/319 (44)	1/83 (1)	2/320 (1)
♦ Adyuvancia en cáncer de mama				
(Intergrupo / AC seguido de T ^d)	56/102 (55)	734/1468 (50)	5/102 (5) ^e	46/1468 (3) ^e
♦ Cáncer de mama tras fallo del tratamiento inicial				
(Fase 3/T175/c ^c)	7/24 (29)	56/200 (28)	3/25 (12)	12/204 (6)
(Fase 3/T135/3 ^c)	7/20 (35)	37/207 (18)	0/20 (0)	6/209 (3)
♦ CPNPC				
(ECOG/T135/24 c75 ^a)	58/71 (82)	86/124 (69)	9/71 (13) ^f	16/124 (13) ^f
(Fase 3/T175/3 c80 ^a)	37/89 (42)	56/267 (21)	11/91 (12)	11/271 (4)

* p<0,05
^a Dosis de TAXOL® expresada en mg/m²/tiempo de infusión en horas; dosis de cisplatino expresada en mg/m²
^b En el estudio intergrupo en primera línea de tratamiento de cáncer ovárico, se incluyó neuropatía periférica en la categoría Neurotoxicidad (ver Tabla 12)
^c Dosis de TAXOL® expresada en mg/m²/tiempo de infusión en horas
^d TAXOL® (T) después de 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) a una dosis de 175 mg/m²/3 horas cada 3 semanas durante 4 ciclos
^e En el estudio intergrupo de adyuvancia en cáncer mamario se reportó neuropatía periférica como toxicidad neurosensorial (ver Tabla 14)
^f En el estudio ECOG sobre CPNPC se reportó neuropatía periférica como toxicidad neurosensorial (ver Tabla 15)

REACCIONES ADVERSAS

Análisis combinado de experiencias adversas observadas en los estudios de TAXOL® como único agente

Los datos de la siguiente tabla se basan en la experiencia de 812 pacientes (493 con carcinoma de ovario y 319 con carcinoma mamario) que participaron en 10 estudios en los cuales recibieron TAXOL® como único agente. 275 pacientes fueron tratados en 8 estudios de Fase 2 con dosis

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 María Belén Pont
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico 29



de TAXOL® de 135 a 300 mg/m² administradas durante 24 horas (en 4 de estos estudios se administró G-CSF como soporte hematopoyético). 301 pacientes fueron tratados en el estudio randomizado de Fase 3 sobre carcinoma de ovario en el cual se compararon 2 dosis (135 ó 175 mg/m²) y 2 regímenes (3 ó 24 horas). 236 pacientes con carcinoma mamario recibieron TAXOL® (135 ó 175 mg/m²) administrado durante 3 horas en un estudio controlado.

TABLA 11
RESUMEN^a DE EVENTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS QUE RECIBIERON TAXOL® COMO ÚNICO AGENTE

	Porcentaje de Pacientes (N=812)
• Médula ósea	
- Neutropenia	<2000/mm ³ 90 <500/mm ³ 52
- Leucopenia	<4000/mm ³ 90 <1000/mm ³ 17
- Trombocitopenia	<100.000/mm ³ 20 <50.000/mm ³ 7
- Anemia	<11 g/dl 78 <8 g/dl 16
- Infecciones	30
- Hemorragia	14
- Transfusiones de glóbulos rojos	25
- Transfusiones de plaquetas	2
• Reacción de hipersensibilidad^b	
- Todas	41
- Graves †	2
• Cardiovasculares	
- Alteraciones en los signos vitales ^c	
- Bradicardia (n=537)	3
- Hipotensión (n=532)	12
- Eventos cardiovasculares significativos	1
• Anormalidades electrocardiográficas	
- Todos los pacientes	23
- Pacientes con niveles basales normales (n=559)	14
• Neuropatía periférica	
- Cualquier síntoma	60
- Síntomas graves†	3
• Mialgia/Artralgia	
- Cualquier síntoma	60
- Síntomas graves†	8
• Gastrointestinales	
- Náuseas y vómitos	52
- Diarrea	38
- Mucositis	31
• Alopecia	87

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 María Belén Pont
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico



- **Hepáticas** (Pacientes con niveles basales normales y datos de estudio)
 - Aumento de la bilirrubina (n=765) 7
 - Aumento de la fosfatasa alcalina (n=575) 22
 - Aumento de la AST (SGOT) (n=591) 19
- **Reacción en el sitio de inyección** 13

^a Basado en el peor análisis del ciclo de tratamiento.

^b Todos los pacientes recibieron medicación previa.

^c Durante las primeras 3 horas de la infusión.

† Se define a los eventos adversos como episodios de toxicidad Grado III como mínimo.

La edad no influyó en ninguna de las toxicidades observadas.

Experiencias adversas específicas de la enfermedad

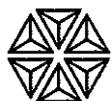
Ovario, primera línea de tratamiento en combinación: Para las 1084 pacientes evaluables respecto de la seguridad en los estudios de Fase 3 sobre primera línea de tratamiento combinado para el carcinoma de ovario, en la **Tabla 12** se observa la incidencia de los eventos adversos importantes. En ambos estudios los análisis de seguridad se basaron en todos los ciclos de tratamiento (seis ciclos para el estudio GOG-111 y hasta nueve ciclos para el estudio de Intergroup)

TABLA 12
FRECUENCIA^a DE EVENTOS ADVERSOS IMPORTANTES EN EL ESTUDIO DE FASE 3 SOBRE PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE OVARIO

	Porcentaje de pacientes			
	Intergroup		GOG-111	
	T175/3 ^b C75 ^c (n=339)	C750 ^c C75 ^c (n=336)	T135/24 ^b C75 ^c (n=196)	C750 ^c C75 ^c (n=213)
• Médula Osea				
- Neutropenia				
<2000/mm ³	91 ^d	95 ^d	96	92
<500/mm ³	33 ^d	43 ^d	81 ^d	58 ^d
- Trombocitopenia				
<100.000/mm ³	21 ^d	33 ^d	26	30
<50.000/mm ³	3 ^d	7 ^d	10	9
- Anemia				
<11 g/dl ^f	96	97	88	86
<8 g/dl	3 ^d	8 ^d	13	9
- Infecciones	25	27	21	15
- Neutropenia febril	4	7	15 ^d	4 ^d
• Reacciones de hipersensibilidad				
- Todas	11 ^d	6 ^d	8 ^{d,g}	1 ^{d,g}
- Graves†	1	1	3 ^{d,g}	— ^{d,g}
• Neurotoxicidad^h				
- Todos los síntomas	87 ^d	52 ^d	25	20
- Síntomas graves†	21 ^d	2 ^d	3 ^d	— ^d
• Náuseas y vómitos				
- Todos los síntomas	88	93	65	69
- Síntomas graves†	18	24	10	11
• Mialgia/Artralgia				

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 María Belén Pont
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico



- Todos los síntomas	60 ^d	27 ^d	9 ^d	2 ^d
- Síntomas graves†	6 ^d	1 ^d	1	--
• Diarrea				
- Todos los síntomas	37 ^d	29 ^d	16 ^d	8 ^d
- Síntomas graves†	2	3	4	1
• Astenia				
- Todos los síntomas	NR	NR	17 ^d	10 ^d
- Síntomas graves†	NR	NR	1	1
• Alopecia				
- Todos los síntomas	96 ^d	89 ^d	55 ^d	37 ^d
- Síntomas graves†	51 ^d	21 ^d	6	8

^a Basado en el análisis del peor ciclo de tratamiento.

^b Dosis de TAXOL (T) en mg/m²/duración de la infusión en horas.

^c Dosis de ciclofosfamida (C) o cisplatino (c) expresada en mg/m².

^d p<0,05 por prueba exacta de Fisher.

^e <130.000/mm³ en el estudio Intergroup.

^f <12g/dl en el estudio Intergroup.

^g Todos los pacientes recibieron medicación previa.

^h En el estudio GOG-111, se consideró a la neurotoxicidad como neuropatía periférica y en el estudio Intergroup se consideró a la neurotoxicidad como síntomas neuromotores o neurosensoriales.

† Se define a los eventos adversos como toxicidad Grado III como mínimo.

NR= No recogidos.

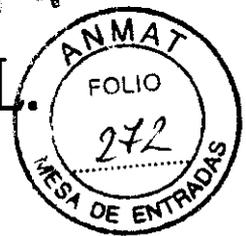
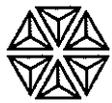
Ovario, segunda línea de tratamiento: Para las 403 pacientes que recibieron TAXOL® como único agente en el estudio de Fase 3 sobre segunda línea de tratamiento del carcinoma de ovario en la siguiente Tabla se observa la incidencia de los eventos adversos importantes.

TABLA 13
FRECUENCIA^a DE EVENTOS ADVERSOS IMPORTANTES EN EL ESTUDIO DE FASE 3 SOBRE SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE OVARIO

	Porcentaje de pacientes			
	175/3 ^b (n=95)	175/24 ^b (n=105)	135/3 ^b (n=98)	135/24 ^b (N=105)
• Médula ósea				
- Neutropenia				
<2000/mm ³	78	98	78	98
<500/mm ³	27	75	14	67
- Trombocitopenia				
<100.000/mm ³	4	18	8	6
<50.000/mm ³	1	7	2	1
- Anemia				
<11 g/dl ^f	84	90	68	88
<8 g/dl	11	12	6	10
- Infecciones	26	29	20	18
• Reacciones de hipersensibilidad^g				
- Todas	41	45	38	45
- Graves†	2	0	2	1
• Neuropatía periférica				

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 32



- Todos los síntomas	63	60	55	42
- Síntomas graves†	1	2	0	0
• Mucositis				
- Todos los síntomas	17	35	21	35
- Síntomas graves†	0	3	0	2

^a Basado en el análisis del peor ciclo de tratamiento.
^b Dosis de TAXOL (T) en mg/m²/duración de la infusión en horas.
^c Todos los pacientes recibieron medicación previa.
[†] Se define a los eventos adversos como toxicidad Grado III como mínimo.

La mielosupresión estuvo relacionada con la dosis y con el régimen; los efectos del régimen fueron más marcados. Fue raro el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad graves (RHS): 1% de los pacientes y 0,2% de los ciclos de tratamiento en general. No se observaron efectos aparentes de la dosis o del régimen sobre las RHS. La neuropatía periférica estuvo claramente relacionada con la dosis, pero el régimen no pareció afectar la incidencia.

Tratamiento adyuvante de cáncer mamario: En la siguiente Tabla se observa la incidencia de eventos adversos importantes observados en el estudio de Fase 3 de tratamiento adyuvante del carcinoma mamario en el cual participaron 3121 pacientes (población total) evaluables en función de la seguridad como también un grupo de 325 pacientes (población inicial) que, según el protocolo de estudio, fueron monitoreadas con mayor intensidad que el resto de las pacientes.

TABLA 14
FRECUENCIA^a DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES IMPORTANTES EN EL ESTUDIO DE FASE 3 SOBRE TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CARCINOMA MAMARIO

	Porcentaje de pacientes			
	Población Inicial		Población Total	
	AC ^c (n=166)	AC ^c seguido de T ^d (n=159)	AC ^c (n=1551)	AC ^c seguido de T ^d (n=1570)
• Médula ósea^a				
- Neutropenia <500/mm ³	79	76	48	50
- Trombocitopenia <50.000/mm ³	27	25	11	11
- Anemia <8 g/dl	17	21	8	8
- Infecciones	6	14	5	6
- Fiebre sin infección	-	3	<1	1
• Reacciones de hipersensibilidad	1	4	1	2
• Eventos cardiovasculares	1	2	1	2
• Toxicidad neuromotora	1	1	<1	1
• Toxicidad neurosensorial	-	3	<1	3
• Mialgia/Artralgia	-	2	<1	2
• Náuseas/Vómitos	13	18	8	9
• Mucositis	13	4	6	5

^a Basado en el análisis del peor ciclo de tratamiento.
^b Se define a los eventos adversos como toxicidad Grado III como mínimo.
^c Los pacientes recibieron 600 mg/m² de ciclofosfamida y doxorubicina (AC) a dosis de 60 mg/m², 75 mg/m² ó 90 mg/m² (con G-CSF y ciprofloxacina como soporte profiláctico) cada 3 semanas durante un total de cuatro ciclos de tratamiento.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 María Belén Pont
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico 33



^d TAXOL(T) después de cuatro ciclos de AC a una dosis de 175 mg/m²/3 horas cada 3 semanas durante cuatro ciclos de tratamiento.
^e En este estudio no se informó la incidencia de neutropenia febril.
^f Todos los pacientes recibieron medicación previa.

La incidencia de un evento adverso en la población total probablemente represente una estimación menor a la incidencia real dado que los datos de seguridad fueron recogidos en forma diferente en función de la cohorte de inscripción en el estudio. Sin embargo, como los datos de seguridad se recogieron en forma coherente en todos los regímenes, la seguridad del agregado secuencial de TAXOL® (paclitaxel) después del tratamiento con AC puede ser comparada con el tratamiento con AC como única droga. En comparación con los pacientes que sólo recibieron AC, los pacientes que recibieron AC seguido de TAXOL® experimentaron una mayor toxicidad neurosensorial de Grado III/IV, mayor mialgia/artralgia de Grado III/IV, mayor dolor neurológico de Grado III/IV (5% contra 1%), mayores síntomas de tipo gripal de Grado III/IV (5% contra 3%) y mayor hiperglucemia de Grado III/IV (3% contra 1%). Durante los cuatro ciclos adicionales de tratamiento con TAXOL® se atribuyeron dos muertes (0,1%) al tratamiento. Durante el tratamiento con TAXOL® se informó neutropenia de Grado IV en el 15% de los pacientes, toxicidad neurosensorial de Grado II/III en el 15%, mialgias de Grado II/III en el 23% y alopecia en el 46% de los pacientes.

Las incidencias de toxicidad hematológica grave, infección, mucositis y eventos cardiovasculares aumentaron a medida que aumentaron las dosis de doxorrubicina.

Cáncer mamario después del fracaso de la quimioterapia inicial: En la siguiente Tabla se observa la incidencia de eventos adversos de importancia por brazo de tratamiento (en ambos brazos se administró en forma de infusión de 3 horas de duración) informados en el Estudio de Fase 3 de carcinoma mamario en el cual 458 pacientes recibieron TAXOL® como único agente.

TABLA 15			
FRECUENCIA ^a DE EVENTOS ADVERSOS IMPORTANTES EN EL ESTUDIO DE FASE 3 DE CARCINOMA MAMARIO DESPUÉS DE HABER FRACASADO LA QUIMIOTERAPIA INICIAL O DENTRO DE LOS 6 MESES DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE			
		Porcentaje de pacientes	
		175/3 ^b (n=229)	135/3 ^b (n=229)
• Médula ósea			
- Neutropenia			
	<2000/mm ³	90	81
	<500/mm ³	28	19
- Trombocitopenia			
	<100.000/mm ³	11	7
	<50.000/mm ³	3	2
- Anemia			
	<11 g/dl ^f	55	47
	<8 g/dl	4	2
- Infecciones		23	15
- Neutropenia febril		2	2
• Reacciones de hipersensibilidad^g			
- Todas		36	31
- Graves †		0	1

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 María Belén Pont
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico 34



• Neuropatía periférica		
- Todos los síntomas	70	46
- Síntomas Graves†	7	3
• Mucositis		
- Todos los síntomas	23	17
- Síntomas graves†	3	<1

^a Basado en el análisis del peor ciclo de tratamiento.

^b Dosis de TAXOL (T) en mg/m²/duración de la infusión en horas.

^c Todas las pacientes recibieron medicación previa.

† Se define a los eventos adversos como toxicidad Grado III como mínimo.

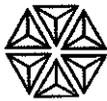
La mielosupresión y la neuropatía periférica estuvieron relacionadas con la dosis. Hubo una reacción de hipersensibilidad grave (RHS) con la dosis de 135 mg/m².

Primera línea de tratamiento del CPCNP en combinación: En el estudio realizado por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), los pacientes fueron randomizados para recibir TAXOL® (T) 135 mg/m² en forma de infusión de 24 horas de duración en combinación con cisplatino (c) 75 mg/m², TAXOL (T) 250 mg/m² en forma de infusión de 24 horas de duración en combinación con cisplatino (c) 75 mg/m² con G-CSF como soporte, o bien cisplatino (c) 75 mg/m² el día 1, seguido de etopósido (VP) 100 mg/m² los días 1, 2 y 3 (control). En la siguiente tabla se observa la incidencia de eventos adversos importantes.

TABLA 16			
FRECUENCIA* DE EVENTOS ADVERSOS IMPORTANTES EN EL ESTUDIO DE FASE 3 SOBRE PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO DEL CPCNP			
	Porcentaje de pacientes		
	T175/24 ^b c75 ^c (n=195)	T250 ^c c75 ^c (n=197)	VP100 ^d c75 ^c (n=196)
• Médula ósea			
- Neutropenia			
<2000/mm ³	89	86	84
<500/mm ³	74 ^e	65	55
- Trombocitopenia			
<normal	48	68	62
<50.000/mm ³	6	12	16
- Anemia			
<normal	94	96	95
<8 g/dl	22	19	28
- Infecciones	38	31	35
• Reacciones de hipersensibilidad			
- Todas	16	27	13
- Graves†	1	4 ^e	1
• Artralgia/Mialgia			
- Todos los síntomas	21 ^e	42 ^e	9
- Síntomas graves†	3	11	1
• Náuseas/Vómitos			
- Todos los síntomas	85	87	81
- Síntomas graves†	27	29	22

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 María Belén Pout
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico



• Mucositis			
- Todos los síntomas	18	28	16
- Síntomas graves†	1	4	2
• Toxicidad neuromotora			
- Todos los síntomas	37	47	44
- Síntomas graves†	6	12	7
• Toxicidad neurosensorial			
- Todos los síntomas	48	61	25
- Síntomas graves†	13	28°	8
• Eventos cardiovasculares			
- Todos los síntomas	33	39	24
- Síntomas graves†	13	12	8

^a Basado en el análisis del peor ciclo de tratamiento.

^b Dosis de TAXOL (T) expresada en mg/m²/duración de la infusión en horas; dosis de cisplatino (c) expresada en mg/m².

^c Dosis de TAXOL (T) expresada en mg/m²/duración de la infusión en horas con G-CSF como soporte; dosis de cisplatino (c) expresada en mg/m².

^d Dosis de etopósido (VP) expresada en mg/m² administrada por vía IV los días 1, 2 y 3; dosis de cisplatino (c) expresada en mg/m².

^e p<0,05.

^f Todos los pacientes recibieron medicación previa.

† Se define a los eventos adversos como toxicidad Grado III como mínimo.

La toxicidad generalmente fue más grave en el brazo de tratamiento correspondiente a la dosis más elevada de TAXOL® (T250/c75) que en el correspondiente a la dosis más baja de TAXOL® (T135/c75). Comparado con el brazo tratado con cisplatino/etopósido, los pacientes que recibieron la dosis más baja de TAXOL® experimentaron más artralgia/mialgia de todos los grados y neutropenia más grave. En este estudio no se informó la incidencia de neutropenia febril.

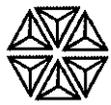
Sarcoma de Kaposi: En la siguiente tabla se observa la frecuencia de eventos adversos de importancia registrados en los 85 pacientes con SK tratados con dos regímenes diferentes de TAXOL® como único agente.

TABLA 17
FRECUENCIA^a DE EVENTOS ADVERSOS IMPORTANTES EN LOS ESTUDIOS SOBRE SARCOMA DE KAPOSI RELACIONADO CON EL SIDA

	Porcentaje de pacientes	
	Estudio CA139-174	Estudio CA139-281
	TAXOL 135/3 ^b c/ 3 sem. (n=29)	TAXOL 100/3 ^b c/ 2 sem. (n=56)
• Médula ósea		
- Neutropenia		
<2000/mm ³	100	95
<500/mm ³	76	35
- Trombocitopenia		
<100.000/mm ³	52	27
<50.000/mm ³	17	5
- Anemia		
<11 g/dl ^f	86	73
<8 g/dl	34	25

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 36



- Neutropenia febril	55	9
• Infección oportunista		
- Todas	76	54
- Citomegalovirus	45	27
- Herpes simple	38	11
- <i>Pneumocystis carinii</i>	14	21
- <i>M. avium-intracellulare</i>	24	4
- Candidiasis esofágica	7	9
- Criptosporidiosis	7	7
- Meningitis criptocócica	3	2
- Leucoencefalopatía	-	2
• Reacción de hipersensibilidad^a		
- Todas	14	9
• Cardiovasculares		
- Hipotensión	17	9
- Bradicardia	3	-
• Neuropatía periférica		
- Todas	79	46
- Grave†	10	2
• Mialgia/Artralgia		
- Todas	93	48
- Grave†	14	16
• Gastrointestinales		
- Náuseas y vómitos	69	70
- Diarrea	90	73
- Mucositis	45	20
• Renales (aumento de la creatinina)		
- Todas	34	18
- Grave†	7	5
• Interrupción del trat. a causa de toxicidad	7	16

^a Basado en el análisis del peor ciclo de tratamiento.

^b Dosis de TAXOL expresada en mg/m²/duración de la infusión en horas.

^c Todos los pacientes recibieron medicación previa.

† Se define a los eventos adversos como toxicidad Grado III como mínimo.

Según se demuestra en esta tabla, la toxicidad fue más pronunciada en el estudio en el que se utilizó una dosis de TAXOL® de 135 mg/m² cada 3 semanas que en el estudio en el que se utilizó una dosis de TAXOL® de 100 mg/m² cada 2 semanas. En especial, la neutropenia grave (76% contra 35%), la neutropenia febril (55% contra 9%) y las infecciones oportunistas (76% contra 54%) fueron más comunes con la dosis y el régimen indicados en primer término. Se debe tener en cuenta la diferencia entre ambos estudios respecto al aumento de la dosis y al uso de factores de crecimiento hematopoyético descriptos anteriormente (Ver **ESTUDIOS CLINICOS: Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA**). Obsérvese también que sólo el 26% de los 85 pacientes de estos estudios recibió tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa, cuyo efecto sobre el metabolismo de paclitaxel aún no ha sido estudiado.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 María Belén Pont
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico 37



Eventos adversos por sistema corporal

A menos que se indique lo contrario, la siguiente información se refiere a la base de datos sobre seguridad general de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con TAXOL® como único agente en estudios clínicos. También se describen las toxicidades que se presentaron como más severas o con mayor frecuencia en pacientes no tratados anteriormente que padecían carcinoma de ovario o CPNPC que recibieron TAXOL® en combinación con cisplatino o en pacientes con cáncer mamario que recibieron TAXOL® después de doxorubicina/ciclofosfamida en forma adyuvante y que se produjeron con una diferencia clínicamente significativa en estas poblaciones. La frecuencia y la severidad de los eventos adversos importantes registradas en los estudios de Fase 3 sobre carcinoma de ovario, carcinoma de mama, CPNPC y en los estudios de Fase 2 sobre sarcoma de Kaposi se presentan en forma de tabla por grupo de tratamiento. Además, se han informado raros casos durante la experiencia posterior a la comercialización o de otros estudios clínicos.

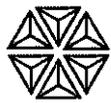
La frecuencia y la severidad de los eventos adversos generalmente fueron similares entre los pacientes que recibieron TAXOL® para el tratamiento del carcinoma de ovario, mama o pulmón o para el sarcoma de Kaposi, pero los pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA pueden tener toxicidad hematológica más severa y frecuente, infecciones (incluyendo infecciones oportunistas, ver **TABLA 17**) y neutropenia febril. Estos pacientes requieren una menor intensidad de dosis y atención de soporte. (Ver **ESTUDIOS CLINICOS: Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA**). Se describen las toxicidades que se sólo se registraron en la población con sarcoma de Kaposi, que fueron de mayor gravedad en esta población o que se registraron con una diferencia de significación clínica en este grupo de pacientes. Las pruebas de función hepática y toxicidad renal tienen una incidencia más elevada en pacientes con SK comparado con pacientes con tumores sólidos.

Hematológicas: La supresión de la médula ósea fue la principal toxicidad limitante de la dosis de TAXOL®. La neutropenia, la principal toxicidad hematológica, fue dependiente de la dosis y del régimen, y en general se revirtió rápidamente. Entre las pacientes tratadas en el estudio de Fase 3 sobre segunda línea de tratamiento del carcinoma de ovario mediante la administración de infusiones de 3 horas de duración, el recuento de neutrófilos se redujo a menos de 500 células/mm³ en el 14% de las pacientes tratadas con una dosis de 135 mg/m² comparadas con en el 27% con una dosis de 175 mg/m² (p=0.05). En el mismo estudio, la neutropenia severa (<500 células/mm³) fue más frecuente con el régimen de infusión de 24 horas de duración que con el de 3 horas; la duración de la infusión tuvo un mayor impacto sobre la mielosupresión que la dosis. La neutropenia no pareció aumentar con la exposición acumulativa y no pareció ser más frecuente o más severa en los pacientes previamente tratados con radiación.

En el estudio en el cual se trató con TAXOL® a las pacientes con carcinoma de ovario con 135 mg/m² en 24 horas en combinación con cisplatino versus ciclofosfamida más cisplatino (brazo de control), la incidencia de neutropenia de Grado IV y de neutropenia febril fue significativamente mayor en el brazo tratado con TAXOL® más cisplatino que en el brazo de control. Hubo un 81% de casos de neutropenia Grado IV el brazo tratado con TAXOL® más cisplatino y un 58% de casos en el brazo tratado con ciclofosfamida más cisplatino mientras que los casos de

9
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

3
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



neutropenia febril fueron del 15% y del 4%, respectivamente. En el brazo tratado con TAXOL® - cisplatino, hubo 35/1074 (3%) ciclos de tratamiento con fiebre en los que se informó neutropenia de Grado IV en algún momento del ciclo de tratamiento. Cuando se administró TAXOL® seguido de cisplatino a pacientes con CPCNP avanzado en el estudio ECOG, la incidencia de neutropenia Grado IV fue del 74% (TAXOL® 135 mg/m²/infusión de 24 horas, seguido de cisplatino) y del 65% (TAXOL® 250 mg/m²/infusión de 24 horas seguido de cisplatino y G-SCF), comparada con un 55% entre los pacientes que recibieron cisplatino/etopósido.

La fiebre fue frecuente (12% de todos los ciclos de tratamiento). Se registraron episodios infecciosos en el 30% de todos los pacientes y en el 9% de todos los ciclos de tratamiento; estos episodios fueron fatales en el 1% de todos los pacientes e incluyeron casos de sepsis, neumonía y peritonitis. En el estudio de Fase 3 sobre segunda línea de tratamiento del cáncer de ovario se informaron episodios infecciosos en el 20% y en el 26% de las pacientes tratadas con una dosis de 135 mg/m² ó 175/m² en forma de infusión de 3 horas de duración, respectivamente. Las complicaciones infecciosas más comúnmente informadas fueron infecciones del tracto urinario e infecciones del tracto respiratorio superior. En la población de pacientes inmunosuprimidos con enfermedad avanzada por HIV y sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA de bajo riesgo, el 61% de los pacientes informó al menos una infección oportunistas. (ver **ESTUDIOS CLINICOS: Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA**)

Se recomienda una terapia de soporte, por ejemplo con G-CSF, en los pacientes que hubieran experimentado neutropenia severa. (Ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.**)

Se ha reportado trombocitopenia. El veinte por ciento de los pacientes experimentaron una disminución en el recuento de plaquetas por debajo de las 100.000 células/mm³ por lo menos una vez durante el tratamiento; el 7% tuvo un recuento de plaquetas de <50.000 células/mm³ al momento del peor nadir. Se informaron episodios de hemorragia en el 4% de todos los ciclos de tratamiento y en un 14% de todos los pacientes pero la mayoría de los episodios de hemorragia fueron localizados y la frecuencia de estos eventos no tenía relación con la dosis y régimen de TAXOL®. En la Fase 3 sobre la segunda línea de tratamiento ovárico, los episodios de hemorragia fueron informados en el 10% de las pacientes; ninguna paciente tratada con una infusión de 3 horas de duración recibió transfusión de plaquetas. En el estudio adyuvante de carcinoma de mama, la incidencia de trombocitopenia grave y transfusiones de plaquetas aumentó con dosis más altas de doxorubicina.

Se observó anemia (Hb <11 g/dl) en el 78% de los pacientes y fue grave (Hb <8 g/dl) en el 16% de los casos. No se observó una relación consistente entre la dosis o el régimen y la frecuencia de la anemia. Entre los pacientes con niveles basales normales de hemoglobina, el 69% se tornó anémico durante el estudio pero sólo el 7% tuvo anemia grave. Fue necesario hacer transfusiones de glóbulos rojos en el 25% de los pacientes y en el 12% de los pacientes con niveles basales normales de hemoglobina.

Reacciones de hipersensibilidad (RHS): En los ensayos clínicos, todos los pacientes recibieron medicación previa antes del tratamiento con TAXOL® (Ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES: Reacciones de hipersensibilidad.**) La frecuencia y la severidad de las RHS no se vieron afectadas por la dosis o por el régimen de administración de TAXOL®. En el estudio de Fase 3 sobre segunda línea de tratamiento del carcinoma de ovario, la infusión de 3

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 39



horas de duración no estuvo asociada a un mayor aumento de las RHS respecto de la infusión de 24 horas de duración. Se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 20% de todos los ciclos de tratamiento y en el 41% de todos los pacientes. Estas reacciones fueron severas en menos del 2% de los pacientes y en el 1% de los ciclos de tratamiento. No se observaron reacciones severas después del ciclo 3 y los síntomas severos generalmente se produjeron durante la primera hora de la infusión de TAXOL®. Los síntomas más comúnmente observados durante estas reacciones severas fueron disnea, acaloramiento, dolor de pecho y taquicardia. También se observó dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión. Las reacciones de hipersensibilidad menores fueron principalmente acaloramiento (28%), rash (12%), hipotensión (4%), disnea (2%), taquicardia (2%) e hipertensión (1%). La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad se mantuvo relativamente estable durante todo el período de tratamiento.

Se han reportado casos de escalofríos, shock y dolor de espalda asociados con reacciones de hipersensibilidad.

Cardiovasculares: Se produjo hipotensión durante las 3 primeras horas de infusión en el 12% de todos los pacientes y en el 3% de todos los ciclos de tratamiento administrados. Se observó bradicardia durante las 3 primeras horas de infusión en el 3% de todos los pacientes y en el 1% de todos los ciclos de tratamiento. En el estudio de Fase 3 sobre segunda línea de tratamiento del carcinoma de ovario, ni la dosis ni el régimen tuvieron efecto alguno sobre la frecuencia de hipotensión y bradicardia. Estos cambios en los signos vitales casi nunca provocaron síntomas y no requirieron tratamiento específico ni suspender el tratamiento. La frecuencia de hipotensión y bradicardia no se vio influenciada por el tratamiento previo con antraciclinas.

Se registraron eventos cardiovasculares significativos posiblemente relacionados con el tratamiento con TAXOL® como único agente en aproximadamente el 1% de todos los pacientes. Estos eventos incluyeron casos de síncope, anomalías del ritmo, hipertensión y trombosis venosa. Uno de los pacientes con síncope tratado con 175 mg/m² de TAXOL® en forma de infusión de 24 horas de duración tuvo hipotensión progresiva y murió. Entre las arritmias se incluyeron taquicardia ventricular asintomática, bigeminia y bloqueo AV completo que requirió la colocación de un marcapasos. Entre los pacientes con CPCNP tratados con TAXOL® en combinación con cisplatino en el estudio de Fase 3, se observaron eventos cardiovasculares de significación en el 12-13%. Este aparente aumento de los eventos cardiovasculares posiblemente se deba a un aumento de los factores de riesgo cardiovascular que tienen los pacientes con cáncer de pulmón.

Las anomalías electrocardiográficas (ECG) fueron comunes en condición basal. Las anomalías electrocardiográficas durante el estudio generalmente no provocaron síntomas, no fueron limitantes de la dosis y no requirieron intervención. Se observaron anomalías electrocardiográficas en el 23% de todos los pacientes. Entre los pacientes que tenían un ECG normal antes de ingresar al estudio, el 14% tuvo un trazado anormal durante el estudio. Las modificaciones electrocardiográficas más frecuentemente informadas fueron anomalías de repolarización no específicas, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal y latidos prematuros. Entre los pacientes con ECG normal en condición basal, el tratamiento previo con antraciclinas no afectó la frecuencia de las anomalías ECG.

Se han informado casos de infarto de miocardio. Típicamente se han informado casos de insuficiencia cardíaca congestiva, incluyendo disfunción cardíaca y reducción de la fracción de

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



expulsión del ventrículo izquierdo o falla ventricular, en pacientes que habían recibido otro tipo de quimioterapia, especialmente con antraciclinas. (Ver **PRECAUCIONES: Interacciones medicamentosas.**)

Se recibieron informes de fibrilación auricular y taquicardia supraventricular.

Respiratorias: Se han recibido informes de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y embolia pulmonar. Se ha reportado neumonitis por radiación en pacientes concurrentemente sometidos a radioterapia.

Se han recibido informes de derrame pleural e insuficiencia respiratoria.

Neurológicas: La evaluación de la toxicidad neurológica se realizó de manera diferente en los estudios, según surge de los datos informados en cada estudio en particular (ver **Tablas 11-17**). Además, la frecuencia y la gravedad de las manifestaciones neurológicas estuvieron influenciadas por el tratamiento previo y/o concomitante con agentes neurotóxicos.

En general, la frecuencia y la gravedad de las manifestaciones neurológicas fueron dependientes de la dosis en los pacientes que recibieron TAXOL® como único agente. Se observó neuropatía periférica en el 60% de todos los pacientes (3% grave) y en el 52% (2% grave) de los pacientes que no tenían neuropatía preexistente. La frecuencia de neuropatía periférica aumentó con la acumulación de dosis. La parestesia se desarrolla comúnmente como hiperestesia. Se observaron síntomas neurológicos en el 27% de los pacientes después del primer ciclo de tratamiento y en el 34-51% de los pacientes entre el 2º y el 10º ciclo de tratamiento. La neuropatía periférica fue la causa de interrupción del tratamiento con TAXOL® en el 1% de todos los pacientes. Los síntomas sensoriales normalmente mejoraron o se resolvieron al cabo de algunos meses de la interrupción del tratamiento con TAXOL®. Las neuropatías preexistentes como consecuencia de tratamientos previos no son una contraindicación para el tratamiento con TAXOL®.

En el estudio Intergroup sobre primera línea de tratamiento del carcinoma de ovario (ver **Tabla 12**), la neurotoxicidad incluyó casos de eventos neuromotores y neurosensoriales. El régimen de TAXOL® 175 mg/m² administrado en forma de infusión de 3 horas de duración más cisplatino 75

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



mg/m² produjo una mayor incidencia y una mayor gravedad de la neurotoxicidad que el régimen de ciclofosfamida y cisplatino, 87% (21% grave) contra 52% (2% grave), respectivamente. No puede determinarse con precisión la duración de la neurotoxicidad de grado III ó IV registrada en el estudio Intergroup ya que no se recogieron las fechas de resolución de los eventos adversos en los formularios de informe de casos de este estudio y sólo se contaba con documentación de seguimiento completa sobre una minoría de pacientes. En el estudio GOG sobre primera línea de tratamiento del carcinoma de ovario se informó la neurotoxicidad en función de la neuropatía periférica. El régimen de TAXOL® 135 mg/m² administrado en forma de infusión de 24 horas de duración más cisplatino 75 mg/m² produjo una incidencia de neurotoxicidad similar a la del régimen de ciclofosfamida más cisplatino, 25% (3% grave) y 20% (0% grave), respectivamente. La comparación de la neurotoxicidad entre los estudios Intergroup y GOG sugiere que cuando se administra TAXOL® en combinación con cisplatino 75 mg/m², la incidencia de neurotoxicidad grave es más común con la dosis de 175 mg/m² de TAXOL® administrada en infusión de 3 horas de duración (21%) que con la dosis de 135 mg/m² administrada en infusión de 24 horas (3%).

En los pacientes con CPCNP, la administración de TAXOL® seguido de cisplatino provocó una incidencia de neurotoxicidad grave mayor que la que se observó en las pacientes con cáncer de ovario o mama tratadas con TAXOL® como único agente. Se observaron síntomas neurosensoriales grave en el 13% de los pacientes con CPCNP tratados con TAXOL® 135 mg/m² en forma de infusión de 24 horas de duración seguido de cisplatino 75 mg/m² y en el 8% de los pacientes con CPCNP tratados con cisplatino/etopósido (Ver **Tabla 16**).

Salvo en cuanto respecta a la neuropatía periférica, los eventos neurológicos graves como consecuencia de la administración de TAXOL® fueron raros (<1%) e incluyeron casos de crisis de *grand mal*, síncope, ataxia y neuroencefalopatía.

(Se han informado casos de neuropatía autónoma con íleo paralítico. También se han informado casos de trastornos del nervio óptico y/o de la visión (escotomata centelleante), particularmente en pacientes que han recibido dosis mayores a las recomendadas. Estos efectos generalmente fueron reversibles. Sin embargo, los casos de potenciales visuales evocados con resultado anormal que se citan en la literatura sugieren un daño persistente del nervio óptico. También se han recibido informes de ototoxicidad (pérdida de audición y tinnitus) posteriores a la comercialización.

Se han informado casos de convulsiones, mareos y dolor de cabeza.

Artralgia/Mialgia: No se observó una relación coherente entre la dosis o el régimen de TAXOL® y la frecuencia o severidad de la artralgia/mialgia. El 60% de todos los pacientes tratados experimentó artralgia/mialgia; el 8% experimentó síntomas severos. Los síntomas generalmente fueron transitorios, se produjeron dos o tres días después de la administración de TAXOL® y se resolvieron al cabo de unos pocos días. La frecuencia y la severidad de los síntomas musculoesqueléticos se mantuvo sin cambios a lo largo de todo el período de tratamiento.

Hepáticas: No se observó relación alguna entre las anormalidades de la función hepática y la dosis o el régimen de administración de TAXOL®. Entre los pacientes con función hepática basal normal, se observaron aumentos en los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST (SGOT)

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Reacción en el sitio de aplicación: Las reacciones en el sitio de inyección, incluidas las reacciones secundarias a extravasación, generalmente fueron leves y se presentaron en forma de eritema, sensibilidad y decoloración cutánea o inflamación en el sitio de inyección. Estas reacciones fueron más frecuentes con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas de duración. Se ha informado la recurrencia de las reacciones cutáneas en el sitio de una extravasación anterior después de la administración de TAXOL® en un sitio diferente.

Se han informado eventos más severos tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación cutánea, necrosis y fibrosis. En algunos casos, la manifestación de la reacción en el sitio de inyección se produjo durante una infusión prolongada o bien entre una semana y diez días después de la misma.

Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para las reacciones producidas por la extravasación. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorear el sitio de infusión para determinar toda posible infiltración durante la administración de la droga.

Otros eventos clínicos: Se observó alopecia en casi todos (87%) los pacientes. Se han observado alteraciones cutáneas transitorias debido a reacciones de hipersensibilidad relacionadas con TAXOL®, pero no hubo otras toxicidades cutáneas significativamente asociadas a la administración de TAXOL®. Los cambios en las uñas (cambios en la pigmentación o decoloración del lecho de la uña) fueron poco frecuentes (2%). El 21 % de todos los pacientes informó edema (17% de los cuales no tenía edema basal), sólo el 1% tuvo edema severo y ninguno de estos pacientes debió suspender el tratamiento. El edema generalmente fue focal y estuvo relacionado con la enfermedad. Se observó edema en 5% de todos los ciclos de tratamiento de los pacientes con condición basal normal y no aumentó a lo largo del estudio.

Se han informado anomalías cutáneas relacionadas con la radiación, así como rash máculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se ha reportado edema difuso, engrosamiento y esclerosis de la piel luego de la administración de TAXOL®. Se ha informado que TAXOL® exacerba los signos y síntomas de escleroderma.

Se han recibido informes de casos de astenia y malestar general como parte del control continuo de la seguridad de TAXOL®. En el estudio de Fase 3 con TAXOL® 135 mg/m² durante 24 horas en combinación con cisplatino como primera línea de tratamiento del cáncer de ovario, el 17% de los pacientes informó astenia, porcentaje significativamente mayor que la incidencia del 10% observada en el brazo de control tratado con ciclofosfamida/cisplatino.

Se han informado conjuntivitis, lagrimeo aumentado, anorexia, estado de confusión, fotopsia, flotadores en la visión, vértigo y aumento en la creatinina en sangre.

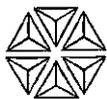
Exposición accidental: Se han informado disnea, dolor de pecho, ardor de ojos, dolor de garganta y náuseas como consecuencia de la inhalación de TAXOL®. Se han informado casos de hormigueo, enrojecimiento y ardor después de la exposición tópica al producto.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce antídoto alguno para la sobredosis de TAXOL®. Las complicaciones primarias de la sobredosificación que se pueden prever son supresión de la médula ósea, neuropatía

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

7456



periférica y mucositis. La sobredosificación en pacientes pediátricos puede estar asociada con la toxicidad aguda provocada por el etanol (ver **PRECAUCIONES: Uso en pacientes pediátricos.**)

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

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

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

CONSERVACIÓN

Conservar los frascos en su caja original para protegerlo de la luz a una temperatura de 15° C-30° C.

Manipulación y desecho

Para minimizar el riesgo de exposición cutánea, se deben utilizar guantes impermeables en todo momento al manipular los viales de TAXOL®. Esto abarca todas las instancias de manipulación en entornos clínicos, farmacias, depósitos y atención en el domicilio, lo cual incluye la extracción del envase y la inspección, el transporte dentro de las instalaciones y la preparación y administración de la dosis.

PRESENTACIONES

TAXOL® Inyectable IV se presenta en:

- 1 y 5 viales multidosis de 30mg/5ml con set de infusión
- 1 vial multidosis de 100mg/16.7ml
- 1 vial multidosis de 300mg/50ml con set de infusión

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SALVO PRECISA INDICACION DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 42.385

Elaborado en: Corden Pharma Latina S.p.A.. Via del Murillo km 2,8, Sermoneta, Latina, Italia.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Monroe 801, Buenos Aires

Tel.: 0800-666-1179 Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

Disp. N°:

Fecha de última revisión:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Maria Belén Font
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



TAXOL® (paclitaxel)
Inyectable IV Concentrado para infusión

Antes de comenzar a tomar TAXOL®, lea esta Información para el Paciente, ya que puede contener nueva información. Dicha información no reemplaza la charla que usted pueda tener con su médico sobre su condición médica o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre TAXOL®?

TAXOL® puede causar efectos secundarios graves, incluida la muerte.

Se pueden producir reacciones alérgicas serias (anafilaxis) en personas que toman TAXOL®. La anafilaxis es una emergencia médica seria que puede causar la muerte y debe ser tratada de inmediato.

Informe inmediatamente a su médico si presenta alguno de estos signos de reacción alérgica:

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

Su médico le dará medicamentos para disminuir la probabilidad de tener una reacción alérgica.

¿Qué es TAXOL®?

TAXOL es un medicamento de venta bajo receta archivada que se utiliza para tratar algunas formas de:

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

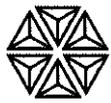
Se desconoce si TAXOL es seguro o efectivo en los niños.

¿Qué es el cáncer?

En condiciones normales, las células del organismo se dividen y crecen de manera ordenada y controlada. La división y el crecimiento de las células son necesarios para que el cuerpo humano realice sus funciones y se repare a sí mismo cuando lo necesite. Las células del cáncer son

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



diferentes de las células normales, ya que no son capaces de controlar su propio crecimiento. Aún no se conocen en profundidad las razones de este crecimiento anormal.

Un tumor es una masa de células no sanas que se dividen y crecen rápidamente y de manera descontrolada. Cuando un tumor invade los tejidos sanos que lo rodean, se dice que se trata de un tumor maligno. Si no se lo detecta y se lo trata rápido, un tumor maligno puede diseminarse (producir metástasis) desde el sitio original hacia otras partes del cuerpo.

¿Quiénes no deben ser tratados con TAXOL®?

Usted no podrá recibir TAXOL® si:

- Es alérgico a cualquiera de los ingredientes de TAXOL®.
- Es alérgico a los medicamentos que contienen aceite de ricino polioxetilado.
- Tiene un bajo nivel de glóbulos blancos.

¿Qué debo informarle a mi médico antes de recibir TAXOL®?

Antes de recibir TAXOL®, infórmele a su médico sobre todos sus problemas médicos, indicándole si:

- Tiene problemas hepáticos
- Tiene problemas cardíacos
- Está embarazada o planea quedar embarazada. TAXOL® puede dañar a su bebé por nacer. Consulte con su médico si está embarazada o planea estarlo.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si TAXOL® pasa a la leche materna. Usted y su médico deberán decidir entre utilizar TAXOL® o amamantar.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que tome, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Sepa qué medicamentos toma. Anótelos en una lista y muéstresela a su médico y farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

¿Cómo se administra TAXOL®?

- TAXOL® es inyectado en una vena (infusión intravenosa [IV]) por el médico.

Su médico realizará ciertas pruebas mientras usted recibe TAXOL®.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TAXOL®?

Informe a su médico de inmediato si tiene:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



- Dolor de estómago intenso
- Diarrea severa

Los efectos secundarios más comunes de TAXOL® incluyen:

- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia) que lo hace sentir débil o cansado
- Pérdida de cabello
- Entumecimiento, hormigueo o ardor en manos o pies (neuropatía)
- Dolor de articulaciones y músculos
- Náuseas y vómitos
- Reacciones de hipersensibilidad – dificultad para respirar; inflamación repentina de cara, labios, lengua, garganta o dificultar para tragar; sarpullido o urticaria
- Diarrea
- Llagas en la boca o los labios (mucositis)
- Infecciones; si tiene fiebre (temperatura superior a 38°C) u otro signo de infección, consulte de inmediato con su médico.
- Inflamación de manos, cara o pies
- Hemorragias
- Irritación en el sitio de inyección
- Baja presión arterial (hipotensión)

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

Éstos no son todos los posibles efectos secundarios de TAXOL®. Para obtener más información, consulte con su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento profesional sobre los efectos secundarios.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de TAXOL®

Los medicamentos a veces se recetan con fines distintos de los enumerados en un folleto de información para el paciente. No use TAXOL® para una afección para la cual no fue recetado. No proporcione TAXOL® a otra persona, aunque tenga los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarla.

Este folleto de información para el paciente sintetiza la información más importante sobre TAXOL®. Si desea obtener más información, consulte con su médico.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquéz
Farmacéutico
Co-Director Técnico



¿Cuáles son los ingredientes de TAXOL®?

Ingrediente activo: paclitaxel.

Los ingredientes inactivos incluyen: aceite de ricino polioxetilado purificado y etanol.

Este medicamento ha sido prescripto para su enfermedad en particular. No utilice TAXOL® para otra enfermedad ni se lo entregue a otra persona. Mantenga TAXOL® y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

CONSULTE A SU MEDICO

TAXOL® (paclitaxel)
Versión 11#01
USPI Revised Abril 2011


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

7454

PROYECTO DE ROTULO



TAXOL
PACLITAXEL
30mg/5ml
Frasco ampolla
Inyectable IV Concentrado para Infusión

Cada frasco ampolla contiene paclitaxel, 30mg y excipientes: Aceite de ricino polioxietilado purificado, etanol.

Taxol 30 mg/5 ml contiene 39 % p/v de alcohol etílico/etanol

Conservación: Conserve a temperatura ambiente entre 15° C- 30° C

Información Adicional: Ver inserto/ prospecto

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Corden Pharma Latina S.p.A. Vía del Murillo km 2,8, Sermoneta, Latina, Italia

Lote N°:
Fecha de vencimiento:

Industria Italiana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 42.385.
Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Monroe 801 - Buenos Aires.
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. 7 4 5 4

TAXOL
PACLITAXEL
100mg/16,7ml
Frasco ampolla
Inyectable IV Concentrado para Infusión



Cada frasco ampolla contiene paclitaxel, 100mg y excipientes: Aceite de ricino polioxietilado purificado, etanol.

Taxol 100 mg/16,7 ml contiene 39 % p/v de alcohol etílico/etanol

Conservación: Conserve a temperatura ambiente entre 15° C- 30° C

Información Adicional: Ver inserto/ prospecto

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Corden Pharma Latina S.p.A. Via del Murillo km 2,8, Sermoneta, Latina, Italia

Lote N°:
Fecha de vencimiento:

Industria Italiana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.385.

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

Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Monroe 801 - Buenos Aires.
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

7 4 5 4

TAXOL
PACLITAXEL
300mg/50ml
Frasco ampolla
Inyectable IV Concentrado para Infusión



Cada frasco ampolla contiene paclitaxel, 300mg y excipientes: Aceite de ricino polioxietilado purificado, etanol.

Taxol 300 mg/50 ml contiene 39,6 % p/v de alcohol etílico/etanol

Conservación: Conserve a temperatura ambiente entre 15° C- 30° C

Información Adicional: Ver inserto/ prospecto

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Corden Pharma Latina S.p.A. Via del Murillo km 2,8, Sermoneta, Latina, Italia

Lote N°:
Fecha de vencimiento:

Industria Italiana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 42.385.

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

Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Monroe 801 - Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico