



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-11305454-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-11305454-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DRIFEN / PACLITAXEL Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PACLITAXEL 30 mg – 100 mg – 150 mg – 300 mg; aprobada por Certificado N° 44.354.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DRIFEN / PACLITAXEL Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, PACLITAXEL 30 mg – 100 mg – 150 mg – 300 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo 30 mg: IF-2019-82584561-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 100 mg: IF-2019-82584902-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 150 mg: IF-2019-82585299-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 300 mg: IF-2019-82585613-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-82583612-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-82582757-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.354, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-11305454-APN-DGA#ANMAT

Jfs

PROYECTO DE ROTULO

**DRIFEN®
PACLITAXEL 30 mg
Solución Inyectable**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Paclitaxel	6,0 mg
Ácido cítrico anhidro	2,0 mg
Cremophor ELP	525,0 mg
Alcohol etílico absoluto c.s.p.	1,0 ml

POSOLOGIA

Ver prospecto interno

CONSERVACION

Conservar entre 2° y 8°C, se permiten elevaciones pasajeras de temperatura hasta 30°C durante el almacenamiento, transporte y distribución hasta 6 (seis) meses.

PRESENTACION

1 frasco-ampolla de 5 ml.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 44.354



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada





DRIFEN®

**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

**LABORATORIOS GEMEPE S.A.
LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A.
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS IBC S.A.**

Acondicionado en:

**LABORATORIOS GEMEPE S.A.
LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A.
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS IBC S.A.
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
ANDREANI LOGÍSTICA S.A.**

Fecha de última revisión:/...../.....

Nota: Igual texto se utilizará para la presentación de 5 frascos-ampolla.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

2

IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND

Lic. Elvita Zini
Apoderada

Página 5 de 41



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-11305454- RICHMOND - Rotulo 30 mg - Certificado N44354

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 16:36:03 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 16:36:04 -0300'

PROYECTO DE ROTULO

**DRIFEN®
PACLITAXEL 100 mg
Solución Inyectable**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Paclitaxel	6,0 mg
Ácido cítrico anhidro	2,0 mg
Cremophor ELP	525,0 mg
Alcohol etílico absoluto c.s.p.	1,0 ml

POSOLOGIA

Ver prospecto interno

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2° y 8°C, se permiten elevaciones pasajeras de temperatura hasta 30°C durante el almacenamiento, transporte y distribución hasta 6 (seis) meses.

PRESENTACIÓN

1 frasco-ampolla de 16,67 ml.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 44.354



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

3



IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Página 6 de 41



DRIFEN®

**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

**LABORATORIOS GEMEPE S.A.
LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A.
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS IBC S.A.**

Acondicionado en:

**LABORATORIOS GEMEPE S.A.
LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A.
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS IBC S.A.
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
ANDREANI LOGÍSTICA S.A.**

Fecha de última revisión:/...../.....

Nota: igual texto se utilizará para la presentación de 5 frascos-ampolla.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

4


IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivira Zini
Apoderada

Página 7 de 41



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-11305454- RICHMOND - Rotulo 100 mg - Certificado N44354

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 16:36:34 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 16:36:34 -0300'

PROYECTO DE ROTULO

**DRIFEN®
PACLITAXEL 150 mg
Solución Inyectable**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Paclitaxel	6,0 mg
Ácido cítrico anhidro	2,0 mg
Cremophor ELP	525,0 mg
Alcohol etílico absoluto c.s.p.	1,0 ml

POSOLOGIA

Ver prospecto interno

CONSERVACION

Conservar entre 2° y 8°C, se permiten elevaciones pasajeras de temperatura hasta 30°C durante el almacenamiento, transporte y distribución hasta 6 (seis) meses.

PRESENTACION

1 frasco-ampolla de 25 ml.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 44.354



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

5



IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Página 8 de 41



DRIFEN®

**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

**LABORATORIOS GEMEPE S.A.
LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A.
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS IBC S.A.**

Acondicionado en:

**LABORATORIOS GEMEPE S.A.
LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A.
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS IBC S.A.
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
ANDREANI LOGÍSTICA S.A.**

Fecha de última revisión:/...../.....

Nota: igual texto se utilizará para la presentación de 5 frascos- ampolla.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

6


IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Página 9 de 41



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-11305454- RICHMOND - Rotulo 150 mg - Certificado N44354

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 16:37:04 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 16:37:05 -0300'



Laboratorios
RICHMOND



DRIFEN®

PROYECTO DE ROTULO

DRIFEN®
PACLITAXEL 300 mg
Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Paclitaxel	6,0 mg
Ácido cítrico anhidro	2,0 mg
Cremophor ELP	525,0 mg
Alcohol etílico absoluto c.s.p.	1,0 ml

POSOLOGIA

Ver prospecto interno

CONSERVACION

Conservar entre 2° y 8°C, se permiten elevaciones pasajeras de temperatura hasta 30°C durante el almacenamiento, transporte y distribución hasta 6 (seis) meses.

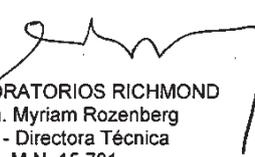
PRESENTACION

1 frasco-ampolla de 50 ml.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

7
IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Página 10 de 41



DRIFEN®

CERTIFICADO N° 44.354

LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

LABORATORIOS GEMEPE S.A.
LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A.
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS IBC S.A.

Acondicionado en:

LABORATORIOS GEMEPE S.A.
LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A.
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS IBC S.A.
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
ANDREANI LOGÍSTICA S.A.

Fecha de última revisión:/...../.....

Nota: igual texto se utilizará para la presentación de 5 frascos-ampolla.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

8


IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivira Zini
Apoderada

Página 11 de 41



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-11305454- RICHMOND - Rotulo 300 mg - Certificado N44354

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 16:37:34 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 16:37:35 -03'00'



Laboratorios
RICHMOND



DRIFEN®

PROYECTO DE PROSPECTO

DRIFEN® PACLITAXEL 30 mg -100 mg-150- 300 mg Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Paclitaxel	6,0 mg
Ácido cítrico anhidro	2,0 mg
Cremophor ELP	525,0 mg
Alcohol etílico absoluto c.s.p.	1,0 ml

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico. Compuestos derivados del taxol.
Código ATC L01CD01

INDICACIONES

- Paclitaxel está indicado en la terapia de primera línea y subsiguiente para el tratamiento del carcinoma avanzado de ovario. Como terapia de primera línea, paclitaxel está indicado en combinación con cisplatino.
- Paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama con nódulos positivos, administrado secuencialmente a la quimioterapia de combinación con doxorubicina estándar.
- Paclitaxel está indicado en el tratamiento del cáncer de mama luego de falla de la quimioterapia de combinación para la enfermedad metastásica o relapso dentro de los 6 meses de la quimioterapia adyuvante. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina a menos que estuviera clínicamente contraindicado.
- Paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas en pacientes que no son candidatos para una cirugía potencialmente curativa y/o terapia de radiación.
- Paclitaxel está indicado para el tratamiento de segunda línea del sarcoma de Kaposi relacionado con sida.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

17


IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Página 20 de 41



Laboratorios
RICHMOND



DRIFEN®

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Paclitaxel es un producto natural con actividad antitumoral. Se obtiene por semisíntesis a partir del *Taxus baccata*.

ACCION FARMACOLOGICA

Paclitaxel es un agente antimicrotubular que promueve el ensamblaje de los microtúbulos de los dímeros de la tubulina, estabilizándolos previniendo su despolimerización. La estabilidad lograda inhibe la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos, que es esencial para las funciones celulares mitóticas y de la interfase. También induce la formación anormal de paquetes y haces de microtúbulos durante el ciclo celular así como la constitución de múltiples formaciones agrupadas (ásteres) de microtúbulos durante la mitosis.

FARMACOCINETICA

Luego de la administración intravenosa de paclitaxel, sus concentraciones plasmáticas declinan de forma bifásica. La caída inicial rápida representa la distribución a los compartimentos periféricos y la eliminación de la droga. La última fase es debida, en parte, al eflujo relativamente lento de paclitaxel del compartimento periférico.

Según la bibliografía consultada los parámetros farmacocinéticos de paclitaxel luego de una infusión de 3 y 24 horas de paclitaxel a niveles de dosis de 135 y 175 mg/m², fueron determinados en un estudio randomizado de fase III en pacientes con cáncer de ovario. Con la infusión de paclitaxel de 24 horas, un aumento del 30% de la dosis (135 mg/m² vs 175 mg/m²) incrementó la C_{máx} en un 87%, mientras que el AUC_{0-∞} permaneció proporcional.

Sin embargo, con una infusión de 3 horas, para un aumento del 30% en la dosis, la C_{máx} y el AUC_{0-∞} aumentaron en un 68% y 89% respectivamente. El volumen de distribución aparente medio en el estado estacionario, con una infusión de paclitaxel de 24 horas, tuvo un rango de 227 a 688 l/m² indicando la distribución extravascular amplia y/o la afinidad a los tejidos de paclitaxel.

Los parámetros farmacocinéticos de paclitaxel en pacientes adultos con cáncer que a dosis simples de 15 a 135 mg/m² son consistentes con los hallazgos del estudio en pacientes con cáncer de ovario. La farmacocinética de paclitaxel en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con sida no ha sido estudiada.

Paclitaxel se une a proteínas en un 89 a 98%, y no se ve afectada por la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona, o difenhidramina.

Un 1,3% a 12,6% de la dosis se recupera en orina como droga inalterada, lo que indica un aclaramiento amplio no renal. Para dosis entre 225 y 250 mg/m², un 71% se excreta en las heces en 120 horas, y un 14% se recupera en orina. Paclitaxel representa una media del 5% de lo recuperado en las heces, mientras que sus metabolitos, especialmente el 6- α -hidroxipaclitaxel, aportan el resto.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

18

IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND

Lic. Elvira Zini
Apoderada

Página 21 de 41



Laboratorios
RICHMOND



DRIFEN®

Paclitaxel es metabolizado principalmente a 6-hidroxi paclitaxel por el citocromo P450 CYP2C8, y a 2 metabolitos menores, 3'-p-hidroxi paclitaxel y 6 α , 3'-p-hidroxi paclitaxel, por CYP 3A4. *In vitro*, el metabolismo de paclitaxel a 6- α -hidroxi paclitaxel es inhibido por un número de agentes (ketoconazol, verapamilo, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, tenipósido, etopósido y vincristina).

La testosterona, 17- α -etil estradiol, ácido retinoico y quercetina, un inhibidor específico de CYP2C8, también inhiben la formación *in vitro* de 6- α -hidroxi paclitaxel. La farmacocinética de paclitaxel puede ser alterada también *in vivo* como resultado de las interacciones con compuestos que son sustratos, inductores o inhibidores del CYP2C8 y/o CYP3A4.

Para pacientes con bilirrubina anormal ≤ 2 veces el límite superior normal (LSN), la exposición plasmática a paclitaxel aumenta, pero no parece incrementar la frecuencia o severidad de la toxicidad. Para pacientes con bilirrubina sérica total >2 veces el LSN, se observa una incidencia más alta de mielosupresión severa, estadísticamente no significativa, incluso a dosis reducida (110 mg/m²) pero no hay aumento en la exposición plasmática. El efecto de la disfunción renal en la disposición de paclitaxel no ha sido investigado.

Es posible que haya interacciones de paclitaxel cuando se administra concomitantemente con otras drogas, pero esto no ha sido investigado formalmente.

POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Nota: No se recomienda el contacto del concentrado sin diluir con equipos o dispositivos de PVC usados para preparar soluciones para infusión. Con el objeto de minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP [di-(2-etilhexil) ftalato], que puede migrar de las bolsas o sets de infusión de PVC, las soluciones diluidas de paclitaxel deben ser almacenadas en botellas (vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrados a través de sets de administración con vías de polietileno.

Todos los pacientes deben ser premedicados previamente a la administración de paclitaxel, para prevenir reacciones de hipersensibilidad severas. Tales premedicaciones son dexametasona 20 mg por vía oral administrada aproximadamente a 12 a 6 horas antes de paclitaxel, difenhidramina (o su equivalente) 50 mg IV, 30 a 60 minutos antes de paclitaxel y cimetidina (300 mg) o ranitidina (50 mg) IV, 30 a 60 minutos antes de paclitaxel.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

19


IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zni
Apoderada

Página 22 de 41



Laboratorios
RICHMOND



DRIFEN®

Para pacientes con carcinoma de ovario, se recomiendan los siguientes regímenes:

1) Para pacientes con carcinoma de ovario sin tratamiento previo, uno de los siguientes regímenes puede ser administrado cada 3 semanas. En la selección del régimen apropiado, se deben considerar las diferencias en las toxicidades.

a. Paclitaxel administrado por vía intravenosa a lo largo de 3 horas, a la dosis de 175 mg/m², seguido por cisplatino a una dosis de 75 mg/m², o bien

b. Paclitaxel administrado por vía intravenosa a lo largo de 24 horas a una dosis de 135 mg/m² seguido por cisplatino a la dosis de 75 mg/m².

2) En pacientes previamente tratados con quimioterapia para carcinoma de ovario, paclitaxel ha sido usado a varias dosis y esquemas de dosificación, sin embargo, el régimen óptimo no está claro todavía. El régimen recomendado de paclitaxel es de 135 mg/m² ó 175 mg/m² administrado por vía intravenosa a lo largo de 3 horas cada 3 semanas.

Para pacientes con carcinoma de mama, se recomiendan los siguientes regímenes:

1) Para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama de nódulos positivos, el régimen recomendado es paclitaxel, a una dosis de 175 mg/m² por vía intravenosa a lo largo de 3 horas cada 3 semanas por 4 ciclos administrados secuencialmente a la quimioterapia de combinación que contiene doxorubicina y ciclofosfamida.

2) Después de la falla de la quimioterapia inicial para la enfermedad metastásica o relapso dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante, paclitaxel demostró ser efectivo a una dosis de 175 mg/m² administrado por vía intravenosa a lo largo de 3 horas cada 3 semanas.

Para pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas, el régimen recomendado, administrado cada 3 semanas, es paclitaxel administrado por vía intravenosa a lo largo de 24 horas a una dosis de 135 mg/m², seguido por 75 mg/m² de cisplatino.

Para pacientes con sarcoma de Kaposi relacionada con sida, se recomienda paclitaxel administrado a una dosis de 135 mg/m² por vía intravenosa a lo largo de 3 horas cada 3 semanas, o a una dosis de 100 mg/m² administrado por vía intravenosa a lo largo de 3 horas cada 2 semanas (Intensidad de la dosis 45-50 mg/m²/semana). En los 2 ensayos clínicos que evaluaron estos esquemas de dosificación, el primer régimen (135 mg/m² cada 3 semanas) fue más tóxico que el segundo. Además, todos los pacientes con un deterioro del estado clínico fueron tratados con el último esquema (100 mg/m² cada 2 semanas).


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

20

IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND

Lic. Elvira Zini
Apoderada

Página 23 de 41

Teniendo en cuenta la inmunosupresión que tienen los pacientes con HIV avanzado, se recomiendan las siguientes modificaciones de dosis:

- 1) Reducir la dosis de dexametasona (1 de las 3 drogas de premedicación) a 10 mg por vía oral (en vez de 20 mg por vía oral).
- 2) Iniciar o repetir el tratamiento con paclitaxel sólo si el recuento de neutrófilos es al menos de 1.000 células/mm³.
- 3) Reducir la dosis de los ciclos subsiguientes de paclitaxel en un 20% en pacientes que experimentan neutropenia severa (neutrófilos < 500 células/mm³ por una semana o más) y
- 4) Iniciar factor de crecimiento hematopoyético concomitante según lo que se indica clínicamente.

Para la terapia de pacientes con tumores sólidos (ovarios, mama y cáncer de pulmón de células no pequeñas), no se deben repetir los ciclos de paclitaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea al menos de 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas sea al menos de 100.000 células/mm³. Paclitaxel no debe ser administrado a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionada con sida si el recuento basal o subsecuente de neutrófilos es menor de 1.000 células/mm³.

Los pacientes que experimentan neutropenia severa (neutrófilos <500 células/mm³ por una semana o más) o neuropatía periférica severa durante la terapia con paclitaxel, deben reducir la dosis en un 20% para los siguientes ciclos de paclitaxel. La incidencia de neurotoxicidad y la severidad de la neutropenia aumentan con la dosis.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden estar expuestos a un mayor riesgo de toxicidad, particularmente mielosupresión de grado 3-4. Las recomendaciones para el ajuste de dosis para el primer curso de la terapia se muestran en la tabla siguiente, para infusiones de 3 y 24 horas. Las posteriores reducciones de dosis en ciclos subsiguientes deben basarse en la tolerancia individual. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente por la posibilidad de desarrollar mielosupresión profunda.

Tabla 1- Recomendaciones para dosificar pacientes con insuficiencia hepática

Grado de insuficiencia hepática		
Niveles de transaminasas	Niveles de bilirrubina ^b	Dosis de paclitaxel recomendadas ^c
Infusión de 24 horas		
<2 x límite normal superior	y ≤1,5 mg/dl	135 mg/m ²
2 a < 10 x límite normal superior	y ≤1,5 mg/dl	100 mg/m ²
< 10 x límite normal superior	y 1,6-7,5 mg/dl	50 mg/m ²
≥ 10 x límite normal superior	o >7,5 mg/dl	No recomendado
Infusión de 3 horas		
< 10 x límite normal superior	y ≤ 1,25 x límite normal superior	175 mg/m ²
< 10 x límite normal superior	y 1,26-2 x límite normal superior	135 mg/m ²
< 10 x límite normal superior	y 2,01-5,0 x límite normal superior	90 mg/m ²
≥ 10 x límite normal superior	o > 5,0 x límite normal superior	No recomendado



Laboratorios
RICHMOND



DRIFEN®

^a Estas recomendaciones están basadas en las dosificaciones para pacientes sin insuficiencia hepática de 135 mg/m² a lo largo de 24 horas, o de 175 mg/m² a lo largo de 3 horas; no existe información disponible para realizar recomendaciones de dosis para otros regímenes (Ej. sarcoma de Kaposi relacionado con sida).

^b Las diferencias de criterio en los niveles de bilirrubina entre las infusiones de 3 y 24 horas son debidas al diseño experimental.

^c Las recomendaciones de dosis son para el primer ciclo de terapia, las reducciones de dosis posteriores en ciclos subsiguientes deben ser basadas en la tolerancia individual.

Precauciones en la administración

Paclitaxel es una droga citotóxica anticancerosa y, como otros compuestos potencialmente tóxicos, debe manipularse con cuidado. Se recomienda el uso de guantes. Si paclitaxel entra en contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente con agua y jabón. Luego de la exposición tópica, los eventos incluyeron, hormigueo, ardor y enrojecimiento. Si paclitaxel entra en contacto con las membranas mucosas, las membranas deben lavarse a fondo con agua. Respecto de la inhalación, se reportaron disnea, dolor de pecho, ardor en los ojos, dolor de garganta y náuseas.

Preparación para la administración intravenosa

Paclitaxel debe ser diluido previamente a realizar la infusión. Paclitaxel debe ser diluido en solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de dextrosa al 5%, solución de dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5% en solución de Ringer, hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para determinar materia particulada y decoloración previamente a la administración, cuando la solución y el envase lo permitan.

Respecto de la preparación, las soluciones pueden mostrar turbidez, lo que es atribuible al vehículo de la formulación.

Los datos que permiten determinar la presencia del plastificante DEHP [di-(2-etilhexil) ftalato] muestran que los niveles aumentan con el tiempo y con la concentración, cuando las diluciones se preparan en envases de PVC. Por lo tanto, no se recomienda el uso de envases y sets de administración con PVC. Las soluciones de paclitaxel deben prepararse y almacenarse en envases de vidrio, polipropileno o poliolefina. Se deben usar sets de administración que no sean de PVC.

Paclitaxel debe administrarse a través de un filtro en línea con una membrana microporosa no mayor a 0,22 micrones.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

22

IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND

Lic. Elvira Zini
Apoderada

Página 25 de 41

Manejo y disposición

Se deben considerar el manejo y la disposición adecuados de las drogas anticancerosas. Se han publicado muchas guías al respecto. No hay acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en estas guías sean necesarios o apropiados.

Para minimizar el riesgo de exposición dérmica, usar siempre guantes cuando se manipulen envases que contengan paclitaxel. Esto debe realizarse para todas las actividades de manipuleo.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel u otras drogas formuladas con Cremophor ELP (aceite de castor polioxetilado).

Paclitaxel no debe usarse en pacientes con tumores sólidos que tienen un recuento de neutrófilos basal menor a 1.500 células/mm³ o en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con sida con un recuento de neutrófilos basal menor a 1.000 células/mm³.

ADVERTENCIAS

Paclitaxel debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para el cáncer. El manejo apropiado de las complicaciones solamente es posible cuando hay un diagnóstico adecuado y las facilidades para el tratamiento están disponibles.

Se desarrollaron anafilaxis y reacciones de hipersensibilidad severas caracterizadas por disnea e hipotensión que requieren tratamiento, angioedema, y urticaria generalizada en el 2 a 4% de los pacientes que recibieron paclitaxel. A pesar de la premedicación han ocurrido reacciones fatales. Todos los pacientes deben ser pretratados con corticosteroides, difenhidramina y antagonista H₂. Los pacientes que experimentan reacciones severas de hipersensibilidad a paclitaxel no deben volver a recibir la droga.

La terapia con paclitaxel no debe administrarse en pacientes con tumores sólidos que tienen un recuento de neutrófilos basal menor a 1500 células/mm³ y no debe administrarse a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionada a sida si el recuento de neutrófilos basal es menor a 1.000 células/mm³. Con el objeto de monitorear la aparición de supresión de médula ósea, principalmente neutropenia, la que puede ser severa y ocasionar infección, se recomienda que los recuentos de células sanguíneas periféricas sean realizados en todos los pacientes que reciben paclitaxel.



Laboratorios
RICHMOND



DRIFEN®

Reacciones de hipersensibilidad

Pacientes con historia de reacciones severas de hipersensibilidad a productos que contienen Cremophor ELP (Ej. ciclosporina y tenopósido concentrados para inyección) no deben tratarse con paclitaxel. Con el objeto de evitar la aparición de reacciones severas de hipersensibilidad, todos los pacientes tratados con paclitaxel deben ser premedicados con corticoesteroides (como dexametasona) difenhidramina y antagonistas H₂ (como cimetidina o ranitidina). Síntomas menores como acaloramiento, reacciones de la piel, disnea, hipotensión o taquicardia no requieren interrupción de la terapia.

Sin embargo, las reacciones severas como hipotensión requieren tratamiento, la disnea requiere broncodilatadores, el angioedema o la urticaria generalizada requieren inmediata discontinuación de paclitaxel y terapia sintomática agresiva. Los pacientes que desarrollaron hipersensibilidad severa no deben volver a recibir la droga.

Hematológicas

La terapia con paclitaxel no debe ser administrada a pacientes con recuentos de neutrófilos basales menores a 1500 células/mm³. Con el objeto de monitorear la aparición de mielotoxicidad, se recomienda realizar recuentos de células sanguíneas periféricas frecuentes en todos los pacientes que reciben paclitaxel. Los pacientes no deben ser tratados con ciclos subsiguientes de paclitaxel hasta que los neutrófilos se recuperen hasta un nivel >1500 células/mm³ y las plaquetas recuperen hasta un nivel >100.000 células/mm³. En el caso de neutropenia severa (<500 células/mm³ durante 7 días o más) durante un ciclo de paclitaxel, se recomienda una reducción del 20% en la dosis de los ciclos subsiguientes.

Para pacientes con enfermedad de HIV avanzada y bajo riesgo de sarcoma de Kaposi relacionado con el sida, paclitaxel, a la dosis recomendada para esta enfermedad, puede ser iniciada y repetida si el recuento de neutrófilos es de al menos 1000 células/mm³.

Cardiovasculares

Durante la administración de paclitaxel, han sido observadas hipotensión, bradicardia e hipertensión, pero generalmente no requieren tratamiento. Ocasionalmente, las infusiones de paclitaxel, deben ser interrumpidas o discontinuadas debido a la hipertensión inicial o recurrente. Se recomienda el monitoreo frecuente de los signos vitales, particularmente durante la primer hora de infusión con paclitaxel. No se requiere monitoreo cardíaco continuo excepto para pacientes con anomalías de conducción serias. Cuando paclitaxel se usa en combinación con doxorubicina para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se recomienda el monitoreo de la función cardíaca.

Se han documentado en <1% de los pacientes anomalías en la conducción durante la terapia con paclitaxel, que en algunos casos requiere de un marcapasos. Si los pacientes desarrollan anomalías de la conducción significativas durante la infusión con paclitaxel, se deberá administrar la terapia apropiada e instaurar un monitoreo cardíaco continuo durante la terapia subsecuente con paclitaxel.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

24


IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Página 27 de 41

Sistema nervioso

Aunque la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de sintomatología severa es inusual y requiere una reducción de la dosis del 20% para todos los cursos subsiguientes de paclitaxel.

Paclitaxel contiene alcohol, se debe tener cuidado debido a su posible efecto sobre el SNC.

Hepáticos

Hay evidencia limitada sobre si la mielotoxicidad de paclitaxel puede ser exacerbada en pacientes con bilirrubina total sérica > 2 veces el límite normal superior. Se debe tener mucho cuidado cuando se administre paclitaxel a aquellos pacientes, con reducción de la dosis como se recomienda en *Posología/Dosificación-Modo de administración*.

Reacciones en el sitio de inyección

Reacciones en el sitio de inyección, incluyendo reacciones secundarias a la extravasación, son generalmente moderadas y consisten en eritema, sensibilidad, decoloración de la piel o inflamación en el sitio de inyección. Estas reacciones han sido observadas con mayor frecuencia con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas. También se ha reportado recurrencia de reacciones cutáneas en el lugar de la extravasación previa después de la administración de paclitaxel en un sitio diferente.

Han sido reportadas reacciones más severas tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación de la piel, necrosis y fibrosis. En algunos casos el inicio de la reacción en el sitio de inyección se produjo durante una infusión prolongada o bien se retrasó por una semana a 10 días.

Se desconoce al momento un tratamiento específico para las reacciones de extravasación. Dada la posibilidad de extravasación, se aconseja monitorear de cerca el sitio de infusión por una posible infiltración durante la administración de la droga.

Incompatibilidad con materiales de PVC

No se recomienda el contacto del concentrado no diluido con equipos o dispositivos de PVC usados para preparar soluciones para infusión. Con el objeto de minimizar la exposición al paciente del plastificante DEHP [di-(2-etilhexil) ftalato] que puede ser liberado de las bolsas o sets de infusión de PVC, las soluciones de paclitaxel deben ser almacenadas preferentemente en botellas (vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrado a través de sets de administración con vías de polietileno.

Paclitaxel debe administrarse a través de un filtro en línea con una membrana microporosa no mayor a 0,22 micrones.



Laboratorios
RICHMOND



DRIFEN®

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

La mielosupresión es más profunda cuando paclitaxel es administrado luego de cisplatino que con secuencias alternas (paclitaxel, antes del cisplatino). Los datos farmacocinéticos de paclitaxel muestran un descenso en el aclaramiento de paclitaxel de aproximadamente el 33%, cuando paclitaxel se administra luego de cisplatino.

El metabolismo de paclitaxel es catalizado por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Se debe tener cuidado cuando se administra paclitaxel concomitantemente con sustratos conocidos (Ej. midazolam, buspirona, felodipina, lovastatina, eletriptán, sildenafil, simvastatina, triazolam, repaglinida y rosiglitazona), inhibidores (Ej. atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y gemfibrozil) o inductores (Ej. rifampicina y carbamazepina) del citocromo P450.

No han sido evaluadas las interacciones potenciales entre paclitaxel, sustrato de CYP3A4, e inhibidores de proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir) que son sustratos y/o inhibidores de CYP3A4.

Hay informes de la literatura médica que sugieren que, cuando paclitaxel y doxorubicina son usados en combinación, los niveles de doxorubicina plasmática (y su metabolito doxorubicinol) pueden ser aumentados.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

El potencial carcinogénico de paclitaxel no ha sido estudiado.

Según la bibliografía consultada Paclitaxel demostró ser clastogénico *in vitro* e *in vivo*. No fue mutagénico en el test de Ames o en el ensayo de mutación genética CHO/HGPRT.

La administración de paclitaxel previo a, y durante el apareamiento produjo trastornos de la fertilidad en ratas machos y hembras a dosis iguales o mayores que 1 mg/kg/día (aproximadamente 0,04 la dosis humana recomendada máxima diaria expresada en mg/m²). A esta dosis, paclitaxel redujo la fertilidad e índices reproductivos y aumentó la embrio y fetotoxicidad.

Paclitaxel puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de paclitaxel durante el período de organogénesis en conejos a dosis de 3 mg/kg/día (cerca de 0,2 veces la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) causó toxicidad embrional y fetal, indicada por mortalidad intrauterina, incremento en las resorciones, y en las muertes fetales. También se observó toxicidad materna a esta dosis.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

26

IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND

Lic. Elvira Zini
Apoderada

Página 29 de 41

No se observaron efectos teratogénicos a dosis de 1 mg/kg/día (alrededor de 1/15 de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²); no se ha podido evaluar el potencial teratogénico a dosis más elevadas debido a la extensa mortalidad fetal.

Embarazo

Categoría D

No hay estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Si paclitaxel se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe la droga, debe ser advertida del daño potencial al feto. Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para evitar quedar embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si paclitaxel se excreta en leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana y a que existe potencial de reacciones adversas serias en los lactantes con paclitaxel, se recomienda suspender la lactancia si la madre es tratada con paclitaxel.

Empleo en pediatría

La seguridad y efectividad de paclitaxel en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Empleo en geriatría

La mielosupresión y la neuropatía severa son más frecuentes en los pacientes ancianos. Las estimaciones de la eficacia parecen similares en pacientes ancianos y en los jóvenes, sin embargo no hay suficiente información para determinar con confianza la eficacia comparativa. También se observó que los pacientes ancianos tienen una sobrevida menor a los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No existen recomendaciones de ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Se deberá ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de acuerdo a sus niveles de transaminasas y bilirrubina sérica.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones Hematológicas

La supresión de la médula ósea fue la toxicidad limitante mayor de la dosis de paclitaxel. La neutropenia, la toxicidad hematológica más importante, fue dependiente de la dosis y del régimen de dosificación y fue en general rápidamente reversible.



Laboratorios
RICHMOND



DRIFEN®

Fueron frecuentes la fiebre y los episodios infecciosos; estos episodios rara vez fueron fatales e incluyeron sepsis, neumonía y peritonitis. Las infecciones del tracto urinario y del tracto respiratorio alto fueron las complicaciones infecciosas más frecuentemente reportadas.

Se reportó trombocitopenia, anemia y la caída del recuento de plaquetas por debajo de 100.000 células/mm³ al menos una vez durante el tratamiento. Los episodios de hemorragias fueron poco frecuentes.

Reacciones de hipersensibilidad

Los síntomas más frecuentes observados durante las 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 consistieron principalmente en acaloramiento, erupción, hipotensión, disnea, taquicardia e hipertensión. La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad permaneció relativamente estable durante el periodo del tratamiento completo.

Se han reportado escalofríos, shock y dolor de espalda en asociación con reacciones de hipersensibilidad.

Cardiovasculares

Se ha reportado hipotensión y bradicardia, generalmente ninguno de estos cambios en los signos vitales ocasionó síntomas y tampoco requirieron terapia específica ni discontinuación de la terapia.

Los eventos cardiovasculares importantes fueron poco frecuentes e incluyeron síncope, anormalidades del ritmo, hipertensión y trombosis venosa. Uno de los pacientes con síncope tratado con paclitaxel a una dosis de 175 mg/m² durante 24 horas tuvo hipotensión progresiva y murió. Las arritmias incluyeron taquicardia ventricular asintomática, bigeminismo y bloqueo AV completo requiriendo instalación de marcapasos.

Se observaron anormalidades en los ECG. Las más frecuentemente reportadas fueron anormalidades de repolarización no específicas, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal y latidos prematuros.

Se reportaron casos de infarto miocárdico. La insuficiencia cardiaca congestiva, que incluye la disfunción cardiaca y la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda o falla ventricular, ha sido reportada típicamente en pacientes que recibieron otra quimioterapia, notablemente antraciclinas.

Como parte del seguimiento continuo de la seguridad de paclitaxel, se reportaron casos de fibrilación atrial y taquicardia supraventricular.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

28


IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Página 31 de 41

Respiratorias

Se reportaron casos de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y embolismo pulmonar. Se han reportado casos de neumonitis por radiación en paciente que recibieron radioterapia concurrente.

Como parte del seguimiento continuo de la seguridad de paclitaxel se han reportado casos de efusión pleural y falla respiratoria.

Neurológicas

Se observó con frecuencia neuropatía periférica. La parestesia ocurre frecuentemente en forma de hiperestesia.

Otros eventos neurológicos serios luego de la administración de paclitaxel han sido poco frecuentes e incluyeron epilepsia (gran mal), síncope, ataxia y neuroencefalopatía.

Se han informado casos de neuropatía autonómica que produjo íleo paralítico. También han sido reportados trastornos en los nervios ópticos y/o visuales, particularmente en pacientes que han recibido dosis más altas que las recomendadas. Generalmente, estos efectos han sido reversibles. Sin embargo, en la literatura médica, se han informado raramente casos anormales de potenciales evocados visuales, que han sugerido daño persistente del nervio óptico. También se informaron reportes postmarketing de ototoxicidad (pérdida de audición y tinnitus).

Como parte del seguimiento continuo de la seguridad de paclitaxel, se han informado casos de convulsiones, mareos, y cefalea.

Artralgia/mialgia

Los síntomas reportados fueron generalmente transitorios, ocurrieron 2 ó 3 días después de la administración de paclitaxel, y desaparecieron dentro de los pocos días.

Hepáticas

Se reportaron elevaciones en la bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST (SGOT). Se informaron casos de necrosis y encefalopatía hepática que llevaron a muerte.

Renales

Se reportaron casos de toxicidad renal de grado 3 ó 4 en pacientes tratados con Paclitaxel por sarcoma de Kaposi. Un paciente con nefropatía de HIV sospechosa de grado 4 tuvo que discontinuar la terapia. También se reportó insuficiencia renal con elevaciones reversibles de la creatinina sérica.

Los pacientes con cáncer ginecológico tratados con paclitaxel y cisplatino pueden tener un riesgo aumentado de falla renal durante la terapia de combinación de paclitaxel y cisplatino en cáncer ginecológico comparado con cisplatino solo.

Gastrointestinales

Se reportaron náuseas/vómitos, diarrea y mucositis. Generalmente, estas manifestaciones fueron leves a moderadas.

También se ha reportado obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica, y deshidratación. A pesar de la coadministración de G-CSF, se informaron casos de enterocolitis neutropénica (tiflitis) en pacientes tratados con paclitaxel solo y en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Reacciones en el sitio de inyección

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

Se han reportado eventos severos tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación de la piel, necrosis y fibrosis. En algunos casos, el inicio de la reacción en el sitio de inyección puede ocurrir durante una infusión prolongada, o bien aparecer tardíamente luego de una semana a 10 días.

Otros eventos clínicos

La alopecia se observó en casi todos los pacientes. Se reportaron trastornos en la piel y las uñas (cambios en la pigmentación o decoloración), estas últimas poco frecuentes. El edema fue el evento más frecuentemente focal y relacionado con la enfermedad.

Hubo reportes de anomalías de la piel relacionadas con recall a la radiación, así como también de erupción maculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En la experiencia posmarketing se ha reportado edema difuso, engrosamiento y esclerosamiento de la piel con la administración de paclitaxel. Se ha reportado que paclitaxel exacerba los signos y síntomas de la esclerodermia.

Como parte del seguimiento continuo, se reportaron astenia y malestar. Se informaron casos de conjuntivitis, lagrimación aumentada, anorexia, estado confusional, fotopsia, manchas visuales, vértigo y aumento de la creatinina sanguínea.

Exposición accidental

Respecto de la inhalación, se reportaron disnea, dolor de pecho, ardor en los ojos, dolor de garganta y náuseas. Luego de la exposición tópica, los eventos incluyeron hormigueo, quemazón y enrojecimiento.

Experiencia poscomercialización

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral.



Laboratorios
RICHMOND



DRIFEN®

SOBREDOSIS

No se conoce antídoto para la sobredosis con paclitaxel. Las complicaciones principales de la sobredosis consisten en supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis. Las sobredosis en pacientes pediátricos pueden estar asociadas con la toxicidad aguda del etanol.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más próximo o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (011) - 4962-2247 ó (011) - 4962-6666
Hospital Dr. Gervasio A. Posadas (011) 4654-6648 / 7777*

CONSERVACION

Conservar entre 2° y 8°C, se permiten elevaciones pasajeras de temperatura hasta 30°C durante el almacenamiento, transporte y distribución hasta 6 (seis) meses.

PRESENTACION

Envases conteniendo 1 y 5 frasco-ampollas por 5 ml, 16,67 ml, 25 ml y 50 ml. Envase de uso hospitalario exclusivo conteniendo 50 frasco-ampollas por 5 ml, 16,67 ml, 25 ml y 50 ml.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD**

CERTIFICADO Nº 44.354


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

31


IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Página 34 de 41



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-11305454- RICHMOND - Prospectos- Certificado N44354

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 16:34:40 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 16:34:41 -0300'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DRIFEN®
PACLITAXEL 30-100-150-300 mg
Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Paclitaxel	6,0 mg
Ácido cítrico anhidro	2,0 mg
Cremophor ELP	525,0 mg
Alcohol etílico absoluto c.s.p.	1,0 ml

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

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Puede haber nueva información. Este prospecto no toma el lugar de hablar con su médico sobre su condición médica o tratamiento.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

1- ¿Qué es DRIFEN® y para qué se utiliza?

DRIFEN® (paclitaxel) es un medicamento de Venta Bajo Receta Archivada para el tratamiento de ciertas formas de:

- Cáncer de ovario
- Cáncer de mama
- Cáncer pulmonar
- Sarcoma de Kaposi

Se desconoce si DRIFEN® es seguro o efectivo en niños.

2- ¿Qué necesita saber antes de que empiece a recibir DRIFEN®?

Paclitaxel puede causar efectos adversos graves incluyendo la muerte. Las personas que reciben la inyección de paclitaxel pueden sufrir reacciones alérgicas severas (anafilaxis). La anafilaxia es una emergencia médica seria que si no se trata de inmediato puede producir la muerte.

Dígale a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos de reacción alérgica:

- Dificultad para respirar
- Inflamación repentina de su rostro, labios, lengua, garganta o problemas para tragar
- Urticaria (erupción en relieve) o erupción

Su médico le proveerá de medicamentos para disminuir su probabilidad de contraer una reacción alérgica.

¿Quiénes no deberían ser administrados DRIFEN®?

No use paclitaxel si:

- Es alérgico a cualquier ingrediente de la fórmula
- Tiene un recuento bajo de glóbulos blancos



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



DRIFEN®

¿Qué debo informar a mi médico antes de que se me administre DRIFEN®?

Antes de recibir paclitaxel, comunique a su médico todas las condiciones médicas que pudiera tener, incluyendo si Ud.:

- Tiene problemas hepáticos
- Tiene problemas cardíacos
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Paclitaxel puede dañar a su bebé. Comuníquese con su médico si se encuentra embarazada o planea estarlo
- Está dando el pecho o planea hacerlo. Se desconoce si paclitaxel pasa a la leche materna. Ud. y su médico decidirán si recibe paclitaxel o da el pecho a su bebé.

Comunique a su médico todos los medicamentos que toma, incluyendo los medicamentos de venta bajo receta o venta libre, vitaminas y suplementos herbales.

Sepa qué medicamentos toma. Conserve una lista y muéstresela a su médico cuando le prescriban una nueva medicación.

3- ¿Cómo se debe administrar DRIFEN®?

Paclitaxel es inyectado en una vena (infusión intravenosa) por un profesional de la salud.

Su médico le realizará pruebas mientras recibe paclitaxel.

4- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de DRIFEN®?

Comuníquese con su médico inmediatamente si tiene:

- Dolor estomacal severo
- Diarrea severa


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Los eventos adversos más comunes de paclitaxel son:

- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia) con debilidad o cansancio
- Pérdida de cabello
- Entumecimiento, cosquilleo, o quemazón en sus manos y pies (neuropatía)
- Dolor articular o muscular
- Náuseas y vómitos
- Reacción de hipersensibilidad – dificultad para respirar; inflamación repentina del rostro, labios, lengua, garganta o dificultad para tragar; urticaria (erupción en relieve) o erupción
- Diarrea
- Llagas en la boca o labios (mucositis)
- Infecciones – si tiene una fiebre (temperatura mayor a 38°C) u otros signos de infección, comuníquese con su médico inmediatamente
- Inflamación de manos, rostro o pies
- Eventos hemorrágicos
- Irritación en el sitio de inyección
- Presión sanguínea disminuida

Comuníquese a su médico si sufre algún evento adverso que le resulte molesto o no se vaya.

Estos no son todos los posibles efectos adversos de paclitaxel. Para más información consulte a su médico.

Consulte a su médico por consejo ante los eventos adversos. También puede Ud. informar acerca de los eventos adversos ante ANMAT.

Información general acerca del uso seguro y efectivo de paclitaxel:

Los medicamentos son prescritos a veces con propósitos diferentes a los detallados en el prospecto de información para el paciente. No utilice paclitaxel para una condición para la que no fue prescrito. No dé paclitaxel a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que Ud. Podría dañarlos.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



DRIFEN®

7- Conservación de DRIFEN®

Conservar entre 2° y 8°C, se permiten elevaciones pasajeras de temperatura hasta 30°C durante el almacenamiento, transporte y distribución hasta 6 (seis) meses.

8- Presentación

Envases conteniendo 1 y 5 frasco-ampollas por 5 ml, 16,67 ml, 25 ml y 50 ml. Envase de uso hospitalario exclusivo conteniendo 50 frasco-ampollas por 5 ml, 16,67 ml, 25 ml y 50 ml.

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

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que
está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT
responde 0800-333-1234"*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 44.354


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

5

IF-2019-62409726-APN-DGA#ANMAT



DRIFEN®

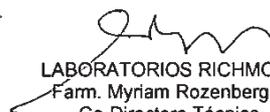
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaborado en:
LABORATORIOS GEMEPE S.A.
LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A.
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS IBC S.A.

Acondicionado en:
LABORATORIOS GEMEPE S.A.
LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A.
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS IBC S.A.
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
ANDREANI LOGÍSTICA S.A.

“Fecha de última revisión...”


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-11305454- RICHMOND - Inf pacientes - Certificado N44354

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 16:33:25 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 16:33:25 -0300'