



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-94240255-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-94240255- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita autorización para importar la nueva forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA DISPERSIÓN PARA INFUSIÓN – PACLITAXEL 100 mg / vial 1 (5 mg / ml), para la especialidad medicinal denominada TAYCOVIT / PACLITAXEL, Certificado N° 44.013.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4° del Decreto N° 150/92, modificado por los Decretos N° 1890/92, 177/93 y las Reglamentaciones Conjuntas N° 470/92 y 268/92.

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

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

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS IVAX ARGENTINA S.A. la nueva forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA DISPERSIÓN PARA INFUSIÓN – PACLITAXEL 100 mg / vial 1 (5 mg / ml), siendo la fórmula cualicuantitativa: PACLITAXEL 100 mg / vial 1 (5 mg / ml), Excipientes: Albumina (humana) 25% 800 mg, Caprilato de sodio 12 mg, N-Acetil-DL-triptófano 19 mg, Cloruro de sodio 20,6 mg, Ácido clorhídrico (ajustador de pH) c.s. mg, Hidróxido de sodio (ajustador de pH) c.s. mg; siendo su país de origen: Holanda; su país de procedencia: Holanda; país de Anexo I (donde se consume): Alemania; establecimiento elaborador: Pharmachemie B.v (Member of Teva Group) – Swensweg 5t 2031 GA Haarlem - Holanda; establecimiento acondicionador: Pharmachemie B.v (Member of Teva Group) – Swensweg 5t 2031 GA Haarlem - Holanda; Nombre de la razón social del establecimiento de control de calidad: IVAX ARGENTINA S.A. – Juan José Castelli 6701 – Villa Adelina – Partido de Vicente Lopez.

ARTICULO 2°.- Dispónese que la nueva forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA DISPERSIÓN PARA INFUSIÓN – PACLITAXEL 100 mg / vial 1 (5 mg / ml), en las presentaciones de contenido por unidad de venta: Envases conteniendo un vial de 50 ml que contiene 100 mg de paclitaxel unido a albúmina en una formulación de nanopartículas y siendo su envase primario: Vial de vidrio tipo I con tapón de goma de butilo sello de aluminio

ARTICULO 3°.- Establécese que la condición de expendio de la nueva forma farmacéutica y concentración autorizadas por el Artículo 1° serán de Venta Bajo Receta Archivada, que el período de vida útil es de: 24 meses a partir de la fecha de elaboración, siendo la forma de conservación: de la especialidad medicinal: Conservar a temperaturas menores a 30° C, conservar dentro del estuche para protegerlo de la luz, de la forma reconstituida: Estabilidad de la suspensión reconstituida: hasta 8 horas a 2 – 8° C cuando el vial permanece en el envase original y protegido de la luz intensa, estabilidad de la suspensión reconstituida en la bolsa de perfusión: hasta 8 hs a menos de 25° C.

ARTICULO 4°.- Aceptanse las siguientes indicaciones: Paclitaxel en monoterapia está indicado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en pacientes adultos en los que haya fracasado el tratamiento en primera línea de la enfermedad metastásica y para los que no esté indicada la terapia estándar con antraciclinas. Paclitaxel en combinación con carboplatino está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico en pacientes adultos que no son candidatos a cirugía y/o radioterapia potencialmente curativa.

ARTICULO 5°.- Acéptanse los proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2020-42671065-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-42671154-APN-DERM#ANMAT; prospecto obrante en el documento IF-2020-42671286-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2020-42671460-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 6°.- Práctíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1° a 4° inclusive en el Certificado N° 44.013, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 7°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva concentración / forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 8°.- Inscríbase la nueva concentración y forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 9°- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el rótulo, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-94240255-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.10.08 16:23:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.08 16:23:18 -03:00



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

TAYCOVIT® A
Paclitaxel 5mg/ml

Lote N°:
Vencimiento:



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
IF-2020/1578154-APN-DGA#ANMAT
Autorizado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-94240255- -APN-DGA#ANMAT rótulo 1° prod TAYCOVIT A

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.03 14:49:57 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.03 14:51:10 -03:00



PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Alemana

Contenido: 1 vial

TAYCOVIT® A
Paclitaxel 5mg/ml
Polvo para dispersión para infusión

INDUSTRIA HOLANDESA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada vial de TAYCOVIT®A contiene:

Paclitaxel	100,0 mg
Albúmina (humana) 25%	800,0 mg
Caprilato sódico	12,0 mg
N-acetil-DL- triptófano	19,0 mg
Cloruro de sodio	20,6 mg
Ácido clorhídrico	c.s.
Hidróxido de sodio	c.s.

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar a temperatura no mayor a 30°C y en su envase original para protegerlo de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.013

Elaboración y acondicionamiento:

Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holanda

Importado y comercializado por:

IVAX ARGENTINA S.A. - Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

[LOGO]


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
IF-2020-11579134-APN-DGA#ANMAT
JORGE GRANDOSO
Aptorizado

Página 91 de 93



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-94240255- -APN-DGA#ANMAT rotulo etiqueta prod TAYCOVIT A

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.03 14:51:30 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.03 14:50:19 -03:00



PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

TAYCOVIT® A
Paclitaxel 5mg/ml
Polvo para dispersión para infusión

INDUSTRIA HOLANDESA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada vial de TAYCOVIT® A contiene 100 mg de paclitaxel unido a albúmina en una formulación de nanopartículas

Excipientes: albumina (humana) 25% 800 mg, caprilato sódico 12 mg, N-acetil-DL-triptófano 19 mg, Cloruro de sodio 20,6 mg, Ácido clorhídrico c.s., Hidróxido de sodio c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, alcaloides de plantas y otros productos naturales, taxanos.

Código ATC: L01CD01

INDICACIONES

Paclitaxel en monoterapia está indicado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en pacientes adultos en los que haya fracasado el tratamiento en primera línea de la enfermedad metastásica y para los que no esté indicada la terapia estándar con antraciclinas (ver sección Advertencias y precauciones).

Paclitaxel en combinación con carboplatino está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico en pacientes adultos que no son candidatos a cirugía y/o radioterapia potencialmente curativa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:

Paclitaxel es un fármaco antimicrotúbulos que estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo su despolimerización. Esta estabilización inhibe la dinámica de reorganización normal de la red de microtúbulos, esencial para las funciones celulares vitales en las fases mitótica e interfase. Además, paclitaxel induce la formación de grupos anormales o haces de microtúbulos a lo largo de todo el ciclo celular y de usos múltiples de microtúbulos durante la mitosis.

Paclitaxel contiene nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana, de un tamaño de 130 nm, aproximadamente, donde el paclitaxel está presente en estado amorfo, no cristalino. Tras la administración intravenosa, las nanopartículas se disocian rápidamente para formar complejos solubles de paclitaxel unido a albúmina de un tamaño de 10 nm, aproximadamente. Se sabe que la albúmina participa en la transcitosi caveolar endotelial de componentes plasmáticos, y estudios in vitro han demostrado que la presencia de albúmina favorece el transporte de paclitaxel a través de las células endoteliales. Se cree que este transporte caveolar transendotelial aumentado está mediado por el receptor de albúmina gp-60 (glicoproteína 60), y que se produce una acumulación aumentada de paclitaxel en el área del tumor debido a la proteína de unión a la albúmina, proteína ácida secretada rica en cisteína (SPARC).


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado
Página 28 de 33



Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama:

Datos procedentes de 106 pacientes reclutados en dos ensayos clínicos abiertos no controlados y de 454 pacientes que recibieron tratamiento en un ensayo fase III comparativo y aleatorio, avalan el uso de las nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Esta información se muestra a continuación.

Ensayos abiertos de un solo grupo:

En un ensayo, se administró una dosis de 175 mg/m² de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en perfusión durante 30 minutos a 43 pacientes con cáncer de mama metastásico. El segundo ensayo utilizó una dosis de 300 mg/m² en perfusión de 30 minutos en 63 pacientes con cáncer de mama metastásico. Los pacientes fueron tratados sin tratamiento previo con esteroides o soporte planificado con G-CSF. Los ciclos se administraron a intervalos de 3 semanas. Las tasas de respuesta en todos los pacientes fueron del 39,5% (IC 95%: 24,9%-54,2%) y 47,6% (IC 95%: 35,3% 60,0%), respectivamente. La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue de 5,3 meses (175 mg/m²; IC 95%: 4,6 6,2 meses) y 6,1 meses (300 mg/m²; IC 95%: 4,2 9,8 meses).

Ensayo comparativo y aleatorio

Este ensayo multicéntrico se realizó en pacientes con cáncer de mama metastásico, que recibieron tratamiento cada 3 semanas con paclitaxel en monoterapia, bien como paclitaxel con disolventes a una dosis de 175 mg/m² en perfusión de 3 horas con premedicación para prevenir la hipersensibilidad (N = 225), o como nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana 260 mg/m² en perfusión de 30 minutos sin premedicación (N = 229).

El 64% de los pacientes tenía un estado funcional de 1 o 2 en la escala ECOG (por sus siglas en inglés, Eastern Cooperative Oncology Group) al comienzo del ensayo; el 79% tenía metástasis viscerales; y el 76% presentaba > 3 localizaciones metastásicas. El 14% de los pacientes no había recibido quimioterapia previa, el 27% había recibido quimioterapia sólo durante el tratamiento adyuvante, el 40% como tratamiento de la enfermedad metastásica y el 19% como tratamiento adyuvante y metastásico. El 59% de los pacientes recibió el medicamento de estudio como terapia en segunda línea o posteriores. El 77% de los pacientes había recibido tratamiento previo con antraciclinas.

A continuación se muestran los resultados de la tasa global de respuestas, el tiempo hasta la progresión, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia para los pacientes que recibieron el tratamiento en > 1ª línea.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado
Página 29 de 93



Tabla 1: Resultados de la tasa global de respuestas, mediana del tiempo hasta la progresión y supervivencia libre de progresión, según la evaluación por parte del investigador

Variable de eficacia	Nanopartículas de paclitaxel- albúmina sérica humana (260 mg/m ²)	Paclitaxel con disolventes (175 mg/m ²)	Valor de p
Tasa global de respuestas [IC 95%] (%)			
Tratamiento en > 1ª línea	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
*Mediana del tiempo hasta la progresión [IC 95%] (semanas)			
Tratamiento en > 1ª línea	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
*Mediana de la supervivencia libre de progresión [IC 95%] (semanas)			
Tratamiento en > 1ª línea	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
*Supervivencia [IC 95%] (semanas)			
Tratamiento en > 1ª línea	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Estos datos están basados en el Informe Final de Ensayo Clínico: Addendum CA012-0 con fecha final (23 de marzo de 2005)

^a Test de chi-cuadrado

^b Test de rangos logarítmicos

Se evaluó la seguridad en 229 pacientes tratados con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en el ensayo clínico controlado y aleatorio. La evaluación de la neurotoxicidad del paclitaxel se basó en la mejora en un grado en pacientes que experimentaron neuropatía periférica grado 3 en cualquier momento durante el tratamiento. No se evaluó el curso natural de la neuropatía periférica debida a la toxicidad acumulativa de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana tras > 6 ciclos de tratamiento, hasta su resolución a condiciones basales, por lo que aún se desconoce.

Cáncer de pulmón no microcítico

Se realizó un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico en 1.052 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio IIIb/IV que no habían recibido quimioterapia previa. El estudio comparó nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en combinación con carboplatino frente a paclitaxel con disolventes en combinación con carboplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Más del 99% de los pacientes tenía un estado funcional de 0 o 1 en la escala ECOG. Los pacientes con neuropatía preexistente de grado ≥ 2 o factores de riesgo médicos graves en cualquiera de los sistemas de órganos principales fueron excluidos. Se administraron nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana a los pacientes (N = 521) en una perfusión intravenosa durante 30 minutos a una dosis de 100 mg/m² los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días sin premedicación con corticoides y sin profilaxis con factores estimulantes de colonias de granulocitos. Inmediatamente después de finalizar la administración de las nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana, se administró carboplatino a una dosis de ABC = 6 mg·min/ml por vía intravenosa únicamente el día 1 de cada ciclo de 21 días. Se administró paclitaxel con disolventes a los pacientes (N = 531) a una dosis de 200 mg/m² en una perfusión intravenosa durante 3 horas con premedicación estándar, seguida inmediatamente de carboplatino administrado por vía intravenosa a una dosis de ABC = 6 mg·min/ml. Se administró cada medicamento el día 1 de cada ciclo de 21 días. En los dos grupos del estudio, se administró el medicamento hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. Los pacientes recibieron una mediana de 6 ciclos de tratamiento en los dos grupos del estudio.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la tasa de respuesta global definida como el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta completa o una respuesta parcial confirmada objetiva mediante una revisión radiológica independiente, central y enmascarada,

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Autorizado
Página 30 de 93



utilizando los criterios RECIST (Versión 1.0). Los pacientes del grupo de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana/carboplatino presentaron una tasa de respuesta global significativamente más alta que los pacientes del grupo de control: 33% frente al 25%, $p = 0,005$. Hubo una diferencia significativa en la tasa de respuesta global en el grupo de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana/carboplatino en comparación con el grupo de control en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa (N = 450, el 41% frente al 24%, $p < 0,001$); sin embargo, esta diferencia no se tradujo en una diferencia en la SLP o en la SG. No hubo diferencia en la tasa de respuesta global entre los grupos de tratamiento en los pacientes con histología no escamosa (N = 602, el 26% frente al 25%, $p = 0,808$).

Tabla 2: Tasa de respuesta global en un ensayo aleatorizado de cáncer de pulmón no microcítico (población por intención de tratar)

Parámetro de eficacia	Nanopartículas de paclitaxel - albúmina sérica humana (100 mg/m2/semana) + carboplatino (N = 521)	Paclitaxel con disolventes (200 mg/m2 cada 3 semanas) + carboplatino (N = 531)
Tasa de respuesta global (revisión independiente)		
Respuesta global completa o parcial confirmada, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
IC del 95% (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
pA/pT (IC del 95,1%)	1,313 (1,082; 1,593)	
Valor de pa	0,005	

IC = intervalo de confianza, HRA/T = razón de riesgos de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana /carboplatino frente a paclitaxel con solventes/carboplatino; pA/pT = razón de tasa de respuesta de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana/carboplatino frente a paclitaxel con solventes/carboplatino. El valor de p se basa en el test de chi-cuadrado.

No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en la SLP (según la evaluación radiológica enmascarada) ni en la SG entre los dos grupos de tratamiento. Se realizó un análisis de no inferioridad para la SLP y la SG, con un margen de no inferioridad previamente especificado del 15%. Se cumplió el criterio de no inferioridad tanto para la SLP como para la SG, con el límite superior del intervalo de confianza del 95% para las razones de riesgos asociadas siendo inferior a 1,176 (Tabla 3).

Tabla 3: Análisis de no inferioridad de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en un ensayo aleatorizado de cáncer de pulmón no microcítico (población por intención de tratar)

Parámetro de eficacia	Nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana (100 mg/m2/semana + carboplatino (N = 521)	Paclitaxel con solventes (200 mg/m2 cada 3 semanas) + carboplatino (N = 531)
Supervivencia libre de progresión (revisión independiente)		
Muerte o progresión, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Mediana de SLP (IC del 95%) (meses)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HRA/T (IC del 95%)	0,949 (0,830; 1,086)	
Supervivencia global		
Número de muertes, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Mediana de SG (IC del 95%) (meses)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HRA/T (95,1% CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado
Página 3 de 93



IC = intervalo de confianza, $HR_{A/T}$ = razón de riesgos de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana/carboplatino frente a paclitaxel con disolventes/carboplatino; p_A/p_T = razón de tasa de respuesta de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana/carboplatino frente a paclitaxel con disolventes/carboplatino.
a De acuerdo con las consideraciones metodológicas de la EMA para el criterio de valoración de la SLP, no se utilizaron las observaciones omitidas o el inicio de un nuevo tratamiento posterior para la censura.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética de paclitaxel total se determinó en ensayos clínicos con dosis de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana de 80 a 375 mg/m² en perfusiones de 30 y 180 minutos. La exposición a paclitaxel (ABC – Área Bajo la Curva) aumentó de forma lineal desde 2.653 a 16.736 ng.h/ml tras la administración de dosis de 80 a 300 mg/m².

En un estudio en pacientes con tumores sólidos en fase avanzada, se compararon las características farmacocinéticas de paclitaxel tras la administración de 260 mg/m² de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana por vía intravenosa durante 30 minutos frente a la perfusión durante 3 horas de 175 mg/m² de paclitaxel con disolvente. En base al análisis farmacocinético no compartimental, el aclaramiento plasmático de paclitaxel con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana fue mayor (43%) que después de la inyección de paclitaxel con disolvente, y su volumen de distribución también fue mayor (53%). No hubo diferencias en la semivida terminal.

En un estudio de dosis repetidas con 12 pacientes que recibieron 260 mg/m² de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana por vía intravenosa, la variabilidad intrapaciente en el ABC fue del 19% (intervalo = 3,21%-37,70%). No hubo pruebas de la acumulación de paclitaxel con ciclos múltiples de tratamiento.

Distribución

Después de la administración de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana a pacientes con tumores sólidos, paclitaxel se distribuye uniformemente en las células sanguíneas y el plasma, y está altamente ligado a las proteínas plasmáticas (94%).

En un estudio comparativo intrapaciente se evaluó mediante ultrafiltración la fijación de paclitaxel a proteínas tras la administración de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana. La fracción de paclitaxel libre fue significativamente mayor con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana (6,2%) que con paclitaxel con solventes (2,3%). Esto produjo una exposición significativamente mayor a paclitaxel sin fijar con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en comparación con paclitaxel con disolvente, aunque la exposición total es comparable. Esto se debe posiblemente a que paclitaxel no queda atrapado en micelas de Cremophor EL como sucede con paclitaxel con disolvente. De acuerdo con la literatura médica publicada, los estudios *in vitro* de fijación a proteínas séricas humanas (utilizando paclitaxel en concentraciones entre 0,1 y 50 µg/ml) indican que la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectó a la fijación de paclitaxel a proteínas.

De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución total es de 1.741 l aproximadamente; el amplio volumen de distribución es indicativo de la extensa distribución extravascular y/o fijación tisular de paclitaxel.

Biotransformación y eliminación

De acuerdo con la literatura médica publicada, los estudios *in vitro* con microsomas y cortes tisulares hepáticos humanos muestran que paclitaxel se metaboliza principalmente a 6 α -hidroxipaclitaxel y a dos metabolitos minoritarios, 3'-*p*-hidroxipaclitaxel y 6 α -3'-*p*-dihroxipaclitaxel. La formación de estos metabolitos hidroxilados está catalizada por las enzimas CYP2C8, CYP3A4, y ambas isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4, respectivamente.

En pacientes con cáncer de mama metastásico, tras una perfusión de 260 mg/m² de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana durante 30 minutos, el valor medio de la

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado
Página 32 de 93



excreción urinaria acumulada de principio activo inalterado correspondió al 4% de la dosis total administrada, con menos de un 1% como metabolitos 6 α -hidroxipaclitaxel y 3'- p -hidroxipaclitaxel, lo cual indica un aclaramiento no renal extenso. El metabolismo hepático y la excreción biliar son los mecanismos principales de eliminación de paclitaxel. En el intervalo de dosis clínicas de 80 a 300 mg/m², el aclaramiento plasmático medio de paclitaxel varía entre 13 y 30 l/h/m², y la semivida terminal media varía entre 13 y 27 horas.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia hepática

Se estudió el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética poblacional de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en pacientes con tumores sólidos avanzados. Este análisis incluyó a pacientes con la función hepática normal (n = 130) y con insuficiencia hepática preexistente leve (n = 8), moderada (n = 7) o grave (n = 5) (de acuerdo con los criterios del grupo de trabajo sobre la disfunción orgánica del NCI). Los resultados muestran que la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > 1 a \leq 1,5 x LSN) no tiene un efecto clínicamente importante en la farmacocinética de paclitaxel. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 a \leq 3 x LSN) o grave (bilirrubina total > 3 a \leq 5 x LSN) la tasa de eliminación máxima de paclitaxel disminuye entre un 22% y un 26% y el ABC media de paclitaxel aumenta aproximadamente un 20%, comparado con los pacientes con la función hepática normal. La insuficiencia hepática no afecta a la C_{máx} media de paclitaxel. Además, la eliminación de paclitaxel muestra una correlación inversa con la bilirrubina total y una correlación positiva con la albúmina sérica.

El modelo farmacocinético/farmacodinámico indica que no hay correlación entre la función hepática (como indica el nivel basal de albúmina y de bilirrubina total) y la neutropenia tras el ajuste para la exposición a nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana.

No se dispone de datos farmacocinéticos para pacientes con la bilirrubina total > 5 x ULN.

Insuficiencia renal

El análisis farmacocinético poblacional incluyó a pacientes con la función renal normal (n = 65) y con insuficiencia renal preexistente leve (n = 61), moderada (n = 23) o grave (n = 1) (de acuerdo con el borrador de los criterios de orientación de la FDA de 2010). La insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de la creatinina \geq 30 a < 90 ml/min) no tiene un efecto clínicamente importante en la tasa de eliminación máxima ni en la exposición sistémica (ABC y C_{máx}) de paclitaxel. Los datos farmacocinéticos no son suficientes para los pacientes con insuficiencia renal grave y no se dispone de datos para los pacientes con enfermedad renal terminal.

Población de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana incluyó a pacientes con edades comprendidas entre los 24 y los 85 años y muestra que la edad no influye significativamente en la tasa de eliminación máxima ni en la exposición sistémica (ABC y C_{máx}) de paclitaxel.

El modelo farmacocinético/farmacodinámico, llevado a cabo con datos de 125 pacientes con tumores sólidos avanzados, indica que los pacientes \geq 65 años pueden ser más susceptibles de desarrollar neutropenia en el primer ciclo de tratamiento, aunque la edad no afecta a la exposición plasmática de paclitaxel.

Otros factores intrínsecos

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana indican que el sexo, la raza (asiática frente a blanca) y el tipo de tumores sólidos no tienen un efecto clínicamente importante en la exposición sistémica (ABC y C_{máx}) de paclitaxel. Los pacientes con 50 kg de peso presentaron un ABC de paclitaxel

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE BRANDOSO
Aprobado
Página 37 de 93



aproximadamente un 25% inferior al de los pacientes con un peso de 75 kg. No se conoce con seguridad la relevancia clínica de este resultado.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Cáncer de mama

La dosis recomendada de Paclitaxel es de 260 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos, cada 3 semanas.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento del cáncer de mama:

En los pacientes que presenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ durante una semana o más) o neuropatía sensitiva grave durante el tratamiento con paclitaxel, la dosis debe reducirse a 220 mg/m² en los ciclos sucesivos. Tras la reaparición de neutropenia grave o de neuropatía sensitiva grave, debe efectuarse una nueva reducción de la dosis a 180 mg/m². La administración de paclitaxel no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.500 células/mm³. En el caso de neuropatía sensitiva de grado 3, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta la resolución a grado 1 o 2, y a continuación reducir la dosis para todos los ciclos sucesivos.

Cáncer de pulmón no microcítico

La dosis recomendada de paclitaxel es de 100 mg/m² administrada en perfusión intravenosa durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de carboplatino es de área bajo la curva (ABC) = 6 mg•min/ml únicamente el día 1 de cada ciclo de 21 días, comenzando inmediatamente después de finalizar la administración de paclitaxel.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico:

Paclitaxel no se debe administrar el día 1 de un ciclo hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea ≥ 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas sea ≥ 100.000 células/mm³. Para cada siguiente dosis semanal de Paclitaxel, los pacientes deben tener un RAN ≥ 500 células/mm³ y las plaquetas > 50.000 células/mm³; de no ser así, interrumpir temporalmente la administración hasta la recuperación de los recuentos. Cuando se hayan recuperado los recuentos, reanudar la administración la semana siguiente de acuerdo con los criterios de la Tabla 4. Reducir la dosis siguiente únicamente si se cumplen los criterios de la Tabla 4.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
ApoDERADO
Página 34 de 93



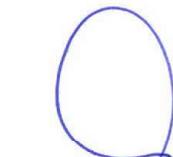
Tabla 4: Reducciones de la dosis en caso de toxicidades hematológicas en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico

Toxicidad hematológica	Aparición	Dosis de paclitaxel (mg/m ²) ¹	Dosis de carboplatino (ABC mg•min/ml) ¹
Nadir de RAN < 500/mm ³ con fiebre neutropénica > 38°C O Retraso del siguiente ciclo debido a neutropenia persistente ² (nadir de RAN < 1.500/mm ³) O	Primera	75	4,5
	Segunda	50	3,0
Nadir de RAN < 500/mm ³ durante > 1 semana	Tercera	Suspender tratamiento	
Nadir de plaquetas < 50.000/mm ³	Primera	75	4,5
	Segunda	Suspender tratamiento	

¹El día 1 del ciclo de 21 días, reducir la dosis de paclitaxel y de carboplatino simultáneamente. El día 8 o el 15 del ciclo de 21 días, reducir la dosis de paclitaxel reducir la dosis de carboplatino en el siguiente ciclo.

²Máximo de 7 días después de la dosis programada del día 1 del siguiente ciclo.

En caso de toxicidad cutánea de grado 2 o 3, diarrea de grado 3 o mucositis de grado 3, interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad mejore a ≤ grado 1, luego reanudar el tratamiento de acuerdo con las pautas de la Tabla 5. En caso de neuropatía periférica ≥ grado 3, interrumpir temporalmente el tratamiento hasta la resolución a ≤ grado 1. Se puede reanudar el tratamiento al siguiente nivel de dosis más bajo en los ciclos posteriores de acuerdo con las pautas de la Tabla 5. En caso de cualquier otra toxicidad no hematológica de grado 3 o 4, interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad mejore a ≤ grado 2, luego reanudar el tratamiento de acuerdo con las pautas de la Tabla 5.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Página 35 de 35



Tabla 5: Reducciones de la dosis en caso de toxicidades no hematológicas en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico

Toxicidad no hematológica	Aparición	Dosis de paclitaxel (mg/m ²) ¹	Dosis de carboplatino (ABC mg·min/ml) ¹
Toxicidad cutánea de grado 2 o 3 Diarrea de grado 3 Mucositis de grado 3 Neuropatía periférica de grado ≥ 3 Cualquier otra toxicidad no hematológica de grado 3 o 4	Primera	75	4,5
	Segunda	50	3,0
	Tercera	Suspender tratamiento	
Toxicidad cutánea, diarrea o mucositis de grado 4	Primera	Suspender tratamiento	

¹El día 1 del ciclo de 21 días, reducir la dosis de paclitaxel y de carboplatino simultáneamente. El día 8 o el 15 del ciclo de 21 días, reducir la dosis de paclitaxel; reducir la dosis de carboplatino en el siguiente ciclo.

En caso de toxicidad cutánea de grado 2 o 3, diarrea de grado 3 o mucositis de grado 3, interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad mejore a ≤ grado 1, luego reanudar el tratamiento de acuerdo con las pautas de la Tabla 6. En caso de neuropatía periférica ≥ grado 3, interrumpir temporalmente el tratamiento hasta la resolución a ≤ grado 1. Se puede reanudar el tratamiento al siguiente nivel de dosis más bajo en los ciclos posteriores de acuerdo con las pautas de la Tabla 6. En caso de cualquier otra toxicidad no hematológica de grado 3 o 4, interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad mejore a ≤ grado 2, luego reanudar el tratamiento de acuerdo con las pautas de la Tabla 6.

Tabla 6: Reducciones de la dosis en caso de toxicidades no hematológicas en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico

Toxicidad no hematológica	Aparición	Dosis de paclitaxel (mg/m ²) ¹	Dosis de carboplatino (ABC mg·min/ml) ¹
Toxicidad cutánea de grado 2 o 3 Diarrea de grado 3 Mucositis de grado 3 Neuropatía periférica de grado ≥ 3 Cualquier otra toxicidad no hematológica de grado 3 o 4	Primera	75	4,5
	Segunda	50	3,0
	Tercera	Suspender tratamiento	
Toxicidad cutánea, diarrea o mucositis de grado 4	Primera	Suspender tratamiento	

¹El día 1 del ciclo de 21 días, reducir la dosis de paclitaxel y de carboplatino simultáneamente. El día 8 o el 15 del ciclo de 21 días, reducir la dosis de paclitaxel; reducir la dosis de carboplatino en el siguiente ciclo.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACEÚTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado
Página 36 de 63



En pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > 1 a $\leq 1,5$ x LSN y aspartato aminotransferasa [AST] ≤ 10 x LSN), no se requieren ajustes de la dosis, independientemente de la indicación. Se deben tratar con las mismas dosis que en los pacientes con la función hepática normal.

En pacientes con cáncer de mama metastásico y con cáncer de pulmón no microcítico con insuficiencia hepática de moderada a grave (bilirrubina total $> 1,5$ a ≤ 5 x LSN y AST ≤ 10 x LSN), se recomienda reducir la dosis en un 20%. La dosis reducida se puede aumentar a la dosis de los pacientes con la función hepática normal si el paciente tolera el tratamiento durante al menos dos ciclos.

No se dispone de datos suficientes que permitan hacer recomendaciones posológicas, independientemente de la indicación, en pacientes con la bilirrubina total > 5 x LSN o AST > 10 x LSN.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere ajustar la dosis inicial de paclitaxel en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina estimado ≥ 30 a < 90 ml/min). No se dispone de datos suficientes para recomendar modificaciones de la dosis de paclitaxel en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min).

Población de edad avanzada:

No se recomiendan reducciones adicionales de la dosis para los pacientes de 65 años o más, aparte de las recomendadas para el resto de pacientes.

De los 229 pacientes del estudio aleatorizado que recibieron nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en monoterapia para el cáncer de mama, el 13% tenía al menos 65 años y $< 2\%$ tenía 75 años o más. No se notificaron toxicidades notablemente más frecuentes entre los pacientes de al menos 65 años que recibieron nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana. Sin embargo, un análisis posterior realizado en 981 pacientes tratados con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en monoterapia para el cáncer de mama metastásico, de los cuales el 15% tenía ≥ 65 años y el 2% tenía ≥ 75 años, mostró una incidencia mayor de epistaxis, diarrea, deshidratación, fatiga y edema periférico en los pacientes ≥ 65 años.

De los 514 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en el estudio aleatorizado que recibieron nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en combinación con carboplatino, el 31% tenía 65 años o más y el 3,5% tenía 75 años o más. Los acontecimientos de mielosupresión, los acontecimientos de neuropatía periférica y la artralgia fueron más frecuentes en los pacientes de 65 años o mayores que en los pacientes menores de 65 años. La experiencia con el uso de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana/carboplatino en pacientes de 75 años o mayores es limitada.

El modelo farmacocinético/farmacodinámico, llevado a cabo con datos de 125 pacientes con tumores sólidos avanzados, indica que los pacientes ≥ 65 años pueden ser más susceptibles de desarrollar neutropenia en el primer ciclo de tratamiento.

Población pediátrica:

No se han establecido la seguridad y eficacia de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en niños y adolescentes de 0 a 17 años. No hay uso relevante de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en la población pediátrica en la indicación de cáncer de mama metastásico o cáncer de pulmón no microcítico.

Forma de administración

Paclitaxel se administra por vía intravenosa. La dispersión reconstituida de Paclitaxel se debe administrar por vía intravenosa utilizando un equipo de perfusión que incorpore un filtro de 15

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
#poderado
Página 37 de 93



μm . Tras la administración, se recomienda lavar la vía intravenosa con solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para asegurar la administración completa de la dosis.

Precauciones de preparación y administración:

Paclitaxel es un fármaco antineoplásico citotóxico, por lo que se debe manipular con precaución, al igual que ocurre con otros fármacos potencialmente tóxicos. Se recomienda el uso de guantes, gafas de seguridad y ropa protectora. En caso de contacto de la dispersión con la piel, debe lavarse el área afectada inmediatamente y a fondo con agua y jabón. En caso de contacto con las mucosas, éstas deben lavarse a fondo con agua abundante. Paclitaxel sólo debe ser preparado y administrado por personal experimentado en la manipulación de agentes citotóxicos. Las mujeres embarazadas no deben manipular paclitaxel. Debido a la posibilidad de extravasación, es aconsejable monitorizar estrechamente el lugar de perfusión por si ésta se produce durante la administración del medicamento. Limitando el tiempo de perfusión de paclitaxel a 30 minutos, de acuerdo a las instrucciones, se reduce la probabilidad de reacciones asociadas a la perfusión.

Reconstitución y administración del medicamento:

Paclitaxel se presenta como polvo liofilizado estéril para su reconstitución antes de su uso. Tras la reconstitución, cada ml de dispersión contiene 5 mg de paclitaxel unido a albúmina en una formulación de nanopartículas.

Con una jeringa estéril, deben inyectarse lentamente 20 ml de solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para perfusión en un vial de paclitaxel durante 1 minuto como mínimo.

La solución debe dirigirse directamente hacia las paredes interiores del vial. La solución no debe inyectarse directamente sobre el polvo ya que se produciría espuma.

Una vez que se ha añadido la solución, se debe dejar reposar el vial durante un mínimo de 5 minutos para asegurar la humectación adecuada del soluto. A continuación, se debe agitar lenta y suavemente y/o invertir el vial durante al menos 2 minutos hasta completar la redispersión del polvo. Debe evitarse la formación de espuma. Si se forma espuma o grumos, se debe dejar reposar la dispersión durante al menos 15 minutos hasta que desaparezca la espuma.

La dispersión reconstituida debe tener un aspecto lechoso y homogéneo sin precipitados visibles. Puede producirse una cierta sedimentación de la dispersión reconstituida. Si hay indicios de precipitado o sedimentación, se debe invertir de nuevo el vial suavemente para conseguir la redispersión completa antes de su uso. Inspeccione la dispersión contenida en el vial por si tuviera partículas. No administre la dispersión reconstituida si se observan partículas en el vial.

Se debe calcular el volumen total exacto de dispersión de 5 mg/ml necesario para el paciente y se debe inyectar la cantidad apropiada de paclitaxel reconstituido en una bolsa de perfusión intravenosa vacía, estéril, de tipo PVC o no PVC.

El uso de productos sanitarios que contienen aceite de silicona como lubricante (es decir, jeringas y bolsas para administración por vía IV) para reconstituir y administrar paclitaxel puede dar lugar a la formación de filamentos proteicos. Paclitaxel se debe administrar mediante un equipo de perfusión que incorpore un filtro de 15 μm para evitar la administración de estos filamentos. El uso de un filtro de 15 μm elimina los filamentos y no altera las propiedades físicas o químicas del medicamento reconstituido.

El uso de filtros con un tamaño de poro menor de 15 μm podría dar lugar al bloqueo del filtro.

No es necesario el uso de envases para solución o de equipos de administración sin di(2-etilhexil)ftalato (DEHP) específicos para preparar o administrar perfusiones de paclitaxel.

Tras la administración, se recomienda lavar la vía intravenosa con solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para asegurar la administración completa de la dosis.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado
Página 38 de 93



Conservación

Viales cerrados:

Conservar a temperaturas menores a los 30°C y en su envase original para protegerlo de la luz. La congelación o refrigeración no afectan negativamente la estabilidad del medicamento.

Estabilidad de la dispersión reconstituida en el vial:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 8 horas a 2-8 °C cuando el vial permanece en el envase original y protegido de la luz intensa. Se puede utilizar una protección para la luz alternativa en la sala blanca. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto se debe introducir en una bolsa de perfusión inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Estabilidad de la dispersión reconstituida en la bolsa de perfusión:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 8 horas por debajo de 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Lactancia
- Pacientes con un recuento basal de neutrófilos < 1.500 células/mm³.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Paclitaxel es una formulación de nanopartículas de paclitaxel unido a albúmina, que puede tener propiedades considerablemente diferentes comparadas con otras formulaciones de paclitaxel. No debe sustituirse por otras formulaciones de paclitaxel.

Hipersensibilidad

Se han notificado casos raros de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo acontecimientos muy raros de reacciones anafilácticas con resultado de muerte. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, debe interrumpirse la administración del medicamento de forma inmediata e iniciar un tratamiento sintomático. No se debe volver a exponer al paciente a paclitaxel.

Hematología

La supresión de la médula ósea (principalmente neutropenia) se produce con frecuencia con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana. La neutropenia es una forma de toxicidad dosis-dependiente y limitante de la dosis. Durante el tratamiento con paclitaxel, debe realizarse una monitorización frecuente del hemograma. No se debe volver a tratar a los pacientes con nuevos ciclos de paclitaxel hasta que el recuento de neutrófilos se haya recuperado > 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas a > 100.000 células/mm³.

Neuropatía

La neuropatía sensitiva es frecuente con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana,

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACEÚTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado
Página 39 de 93



aunque es menos frecuente el desarrollo de síntomas graves. La neuropatía sensitiva de grados 1 o 2 no requiere generalmente de una reducción de la dosis. Cuando se utiliza paclitaxel en monoterapia, en caso de neuropatía sensitiva de grado 3, se recomienda la interrupción temporal del tratamiento hasta la resolución a grado 1 o 2, seguida de una reducción de la dosis para todos los ciclos sucesivos de paclitaxel. Para el uso combinado de paclitaxel y carboplatino, en caso de desarrollo de neuropatía periférica de grado 3 o mayor, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que mejore a grado 0 o 1 y, a partir de entonces, se debe reducir la dosis en todos los ciclos posteriores de paclitaxel y carboplatino.

Neumonitis

Se produjo neumonitis en el 1% de los pacientes cuando se administraron nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en monoterapia. Se debe realizar una estrecha monitorización de todos los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Después de descartar una etiología infecciosa y una vez realizado el diagnóstico de neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con paclitaxel si se produce neumonitis e iniciar rápidamente el tratamiento y las medidas de apoyo adecuadas.

Insuficiencia hepática

Ya que la toxicidad de paclitaxel puede aumentar con la insuficiencia hepática, la administración de paclitaxel en pacientes con insuficiencia hepática debe efectuarse con precaución. Los pacientes con insuficiencia hepática pueden estar expuestos a un mayor riesgo de toxicidad, particularmente de mielosupresión; dichos pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar una mielosupresión grave. No se recomienda paclitaxel en pacientes con la bilirrubina total $> 5 \times \text{LSN}$ o $\text{AST} > 10 \times \text{LSN}$.

Cardiotoxicidad

Se han observado casos raros de insuficiencia cardíaca congestiva y disfunción ventricular izquierda entre personas tratadas con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana. La mayoría de las personas habían recibido tratamiento previo con medicamentos cardiotoxicos, como por ejemplo antraciclinas, o padecían una enfermedad cardíaca subyacente. Por tanto, los médicos deben monitorizar rigurosamente la posible aparición de eventos cardíacos en pacientes tratados con paclitaxel.

Metástasis en el sistema nervioso central

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC). Generalmente, las metástasis del SNC no se controlan adecuadamente mediante quimioterapia sistémica.

Síntomas gastrointestinales

En caso de que los pacientes experimenten náuseas, vómitos y diarrea tras la administración de paclitaxel, pueden ser tratados con antieméticos y antidiarreicos habituales.

Excipientes

Tras su reconstitución, el concentrado de paclitaxel contiene 4,2 mg de sodio por ml. Se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con paclitaxel y hasta un mes tras su finalización. Se aconseja a los hombres

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado
Página 40 de 93



tratados con paclitaxel que eviten engendrar hijos durante el tratamiento y hasta seis meses después del mismo.

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de paclitaxel en mujeres embarazadas. Se sospecha que paclitaxel produce malformaciones congénitas graves cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con paclitaxel. No debe utilizarse paclitaxel durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos, a no ser que la situación clínica de la madre requiera el tratamiento con paclitaxel.

Lactancia

Paclitaxel y/o sus metabolitos se excretaron en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche materna. Dado el potencial de causar reacciones adversas graves en los lactantes, paclitaxel está contraindicado durante la lactancia. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

Las nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana provocaron infertilidad en ratas macho. Según los hallazgos realizados en animales, puede afectar a la fertilidad de hombres y mujeres. Los pacientes se deben informar sobre la conservación de su esperma antes de comenzar el tratamiento, ya que existe la posibilidad de que la terapia con paclitaxel cause infertilidad irreversible.

Interacciones con otros medicamentos:

El metabolismo de paclitaxel está catalizado, en parte, por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por lo tanto, en ausencia de un estudio farmacocinético de interacción medicamentosa, se debe tener cuidado al administrar paclitaxel conjuntamente con medicamentos inhibidores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4 (p. ej. ketoconazol y antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir), porque la toxicidad de paclitaxel puede aumentar debido a la mayor exposición a paclitaxel. Se recomienda no administrar paclitaxel conjuntamente con medicamentos inductores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4 (p. ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina), porque el menor grado de exposición a paclitaxel puede afectar a su eficacia.

La eliminación de paclitaxel se determina principalmente por el metabolismo mediado por CYP2C8 y CYP3A4, seguido de la excreción biliar.

Se realizó un estudio farmacocinético con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana y carboplatino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. No hubo ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante entre las nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana y carboplatino.

Paclitaxel está indicado como monoterapia para el cáncer de mama o en combinación con carboplatino para el cáncer de pulmón no microcítico. Paclitaxel no debe utilizarse en combinación con otros fármacos anticancerosos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de paclitaxel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Paclitaxel puede causar reacciones adversas como cansancio (muy frecuente) y mareo (frecuente), que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria si se sienten cansados o mareados.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado
Página 41 de 93



EFECTOS ADVERSOS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes y clínicamente significativas asociadas al uso de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana son neutropenia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia y trastornos gastrointestinales.

Las frecuencias de las reacciones adversas asociadas a la administración de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana se incluyen en la Tabla 7 (nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en monoterapia) y en la Tabla 8 (nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en combinación con carboplatino).

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla de las reacciones adversas

La Tabla 7 incluye las reacciones adversas asociadas con la administración de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana a pacientes de los ensayos clínicos en los que se administraron nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en monoterapia a cualquier dosis y en cualquier indicación (N = 789).

Tabla 7: Reacciones adversas notificadas con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en monoterapia a cualquier dosis en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infección, infección del tracto urinario, foliculitis, infección de las vías respiratorias altas, candidiasis, sinusitis Poco frecuentes: candidiasis oral, nasofaringitis, celulitis, herpes simple, infección viral, neumonía, infección relacionada con el catéter, infección fúngica, herpes zoster, infección del lugar de inyección, sepsis ² , sepsis neutropénica ²
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Poco frecuentes: dolor por metástasis, necrosis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia, mielosupresión Frecuentes: neutropenia febril Raras: pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes ² : hipersensibilidad Raras: hipersensibilidad grave
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: anorexia Frecuentes: deshidratación, descenso del apetito, hipotasemia Poco frecuentes: hipofosfatemia, retención de líquidos, hipoalbuminemia, polidipsia, hiperglucemia, hipocalcemia, hipoglucemia, hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: insomnio, depresión, ansiedad Poco frecuentes: nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: neuropatía periférica, neuropatía, hipoestesia, parestesia Frecuentes: neuropatía sensitiva periférica, cefalea, disgeusia, mareos, neuropatía motora periférica, ataxia, trastornos sensitivos, somnolencia Poco frecuentes: polineuropatía, arreflexia, disquinesia, hiporreflexia, neuralgia, pérdida sensitiva, síncope, mareos posturales, dolor neuropático, temblores
Trastornos oculares	Frecuentes: aumento del lagrimeo, visión borrosa, ojo seco,

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado
Página 42 de 93



	queratoconjuntivitis seca, madarosis Poco frecuentes: irritación ocular, dolor ocular, visión anormal, reducción de la agudeza visual, conjuntivitis, trastornos visuales, prurito ocular, queratitis Raras: edema macular cistoide ²
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes: vértigo Poco frecuentes: otalgia, tinnitus
Trastornos cardiacos	Frecuentes: taquicardia, arritmia, taquicardia supraventricular Raras: bradicardia, parada cardiaca, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueo auriculoventricular ²
Trastornos vasculares	Frecuentes: rubefacción, sofocos, hipertensión, linfedema Poco frecuentes: hipotensión, sensación periférica de frío, hipotensión ortostática Raras: trombosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: neumonitis intersticial ³ , disnea, epistaxis, dolor faringolaríngeo, tos, rinitis, rinorrea Poco frecuentes: tos productiva, disnea de esfuerzo, congestión sinusal, descenso de los sonidos respiratorios, derrame pleural, rinitis alérgica, ronquera, congestión nasal, sequedad nasal, sibilancias, embolia pulmonar, tromboembolismo pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis Frecuentes: dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, reflujo gastroesofágico, hipoestesia oral Poco frecuentes: disfagia, flatulencia, glosodinia, boca seca, dolor gingival, heces blandas, esofagitis, dolor abdominal inferior, úlceras en la boca, dolor bucal, rectorragia
Trastornos hepatobiliares:	Poco frecuentes: hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: alopecia, erupción Frecuentes: trastornos de las uñas, prurito, piel seca, eritema, pigmentación/cambio de color de las uñas, hiperpigmentación de la piel, onicosis, cambios en las uñas Poco frecuentes: sensibilidad aumentada del lecho de la uña, urticaria, dolor en la piel, reacción de fotosensibilidad, trastornos de la pigmentación, erupción con prurito, trastornos de la piel, hiperhidrosis, onicomadesis, erupción eritematosa, erupción generalizada, dermatitis, sudoración nocturna, erupción maculopapular, vitiligo, hipotricosis, dolor en las uñas, prurito generalizado, erupción macular, erupción papular, lesiones de la piel, hinchazón de la cara Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson ² , necrólisis epidérmica tóxica ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: artralgia, mialgia Frecuentes: dolor en las extremidades, dolor óseo, dolor de espalda, calambres musculares, dolor en los miembros Poco frecuentes: dolor de la pared torácica, debilidad muscular, dolor de cuello, dolor inguinal, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, dolor de flancos, malestar en los miembros, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes: disuria, polaquiuria, hematuria, nicturia, poliuria, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes: dolor mamario
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: fatiga, astenia, pirexia Frecuentes: edema periférico, inflamación de mucosas, dolor, rigor, edema, debilidad, disminución del estado funcional, dolor

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado
Página 43 de 93



	torácico, enfermedad seudogripal (flu-like), malestar, letargo, hiperpirexia Poco frecuentes: malestar torácico, alteración de la marcha, hinchazón, reacción en el lugar de inyección Raras: extravasación
Exploraciones complementarias	Frecuentes: pérdida de peso, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, descenso del hematocrito, descenso del recuento de glóbulos rojos, aumento de la temperatura corporal, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Poco frecuentes: aumento de la presión arterial, aumento de peso, aumento de los niveles sanguíneos de lactato deshidrogenasa, de creatinina, de glucosa, de fósforo, descenso de los niveles de potasio en sangre, aumento de la bilirrubina
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes: contusión Raras: fenómeno de fotosensibilidad inducida por la radiación, neumonitis inducida por la radiación

MedDRA = Diccionario médico para actividades regulatorias.

SMQ = Consulta estandarizada en MedDRA; SMQ es una agrupación de varios términos preferentes de MedDRA para recoger un concepto médico.

¹ La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad se ha calculado basándose en un caso definitivamente relacionado en una población de 789 pacientes.

² Notificadas durante la experiencia poscomercialización de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana.

³ La frecuencia de neumonitis se calcula en base a los datos agrupados de 1.310 pacientes de los ensayos clínicos que recibieron nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en monoterapia para el cáncer de mama y para otras indicaciones utilizando la SMQ en MedDRA Enfermedad pulmonar intersticial.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Las siguientes reacciones adversas son las más frecuentes y clínicamente relevantes que se produjeron en los 229 pacientes con cáncer de mama metastásico tratados con 260 mg/m² de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana cada tres semanas en un estudio clínico pivotal de fase III.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La neutropenia fue la toxicidad hematológica más importante (notificada en el 79% de los pacientes), rápidamente reversible y dependiente de la dosis; se notificó leucopenia en el 71% de los pacientes. Se produjo neutropenia de grado 4 (< 500 células/mm³) en el 9% de los pacientes tratados con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana. Se produjo neutropenia febril en cuatro pacientes tratados con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana. Se observó anemia (Hb < 10 g/dl) en el 46% de los pacientes tratados con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana, siendo grave (Hb < 8 g/dl) en tres casos. Se observó linfopenia en el 45% de los pacientes.

Trastornos del sistema nervioso

En general, la frecuencia y gravedad de la neurotoxicidad fue dosis-dependiente en los pacientes tratados con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana. Se observó neuropatía periférica (principalmente neuropatía sensitiva de grados 1 o 2) en el 68% de los pacientes tratados con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana, siendo el 10% de los casos grado 3 y ningún caso grado 4.

Trastornos gastrointestinales

Se produjeron náuseas en el 29% de los pacientes y diarrea en el 25% de los pacientes.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se observó alopecia en > 80% de los pacientes tratados con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana. La mayoría de los acontecimientos de alopecia se produjeron en menos de un mes después de iniciar el tratamiento con nanopartículas de paclitaxel-albúmina

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado
Página 44 de 93



sérica humana. Se espera una caída de pelo importante, $\geq 50\%$ en la mayoría de los pacientes que presenten alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se notificó artralgia en el 32% de los pacientes tratados con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana, siendo grave en el 6% de los casos. Se produjo mialgia en el 24% de los pacientes tratados con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana, siendo grave en el 7% de los casos. Generalmente, los síntomas fueron transitorios, se produjeron normalmente tres días después de la administración de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana y se resolvieron en el plazo de una semana.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Se notificó astenia/fatiga en el 40% de los pacientes.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACEÚTICA
Directora Técnica



IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado
Página 48 de 93



Cáncer de pulmón no microcítico (nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana administrado en combinación con carboplatino)

Tabla de las reacciones adversas

La Tabla 8 incluye las reacciones adversas asociadas con la administración de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en combinación con carboplatino.

Tabla 8: Reacciones adversas notificadas con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana en combinación con carboplatino (N = 514)

Infecciones e infestaciones	Frecuentes: neumonía, bronquitis, infección de las vías respiratorias altas, infección del tracto urinario Poco frecuentes: sepsis, candidiasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: neutropenia ¹ , trombocitopenia ¹ , anemia ¹ , leucopenia ¹ Frecuentes: neutropenia febril, linfopenia Poco frecuentes: pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: hipersensibilidad al medicamento, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: disminución del apetito Frecuentes: deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: neuropatía periférica ² Frecuentes: disgeusia, cefalea, mareos
Trastornos oculares	Frecuentes: visión borrosa
Trastornos vasculares	Frecuentes: hipotensión, hipertensión Poco frecuentes: rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes: disnea Frecuentes: hemoptisis, epistaxis, tos Poco frecuentes: neumonitis ³
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento Frecuentes: estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, disfagia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: erupción, alopecia Frecuentes: prurito, trastornos de las uñas Poco frecuentes: exfoliación de la piel, dermatitis alérgica, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: artralgia, mialgia Frecuentes: dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: fatiga, astenia, edema periférico Frecuentes: pirexia, dolor torácico Poco frecuentes: inflamación de mucosas, extravasación en el lugar de perfusión, inflamación en el lugar de perfusión, erupción en el lugar de perfusión
Exploraciones complementarias	Frecuentes: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, pérdida de peso

MedDRA = Diccionario médico para actividades regulatorias: SMQ = Consulta estandarizada en MedDRA

¹ En función de los análisis de laboratorio: grado máximo de mielosupresión (población tratada)

² Neuropatía periférica evaluada utilizando la SMQ Neuropatía (ámbito general)

³ Neumonitis evaluada utilizando la SMQ Enfermedad pulmonar intersticial (ámbito general)

En los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con paclitaxel y carboplatino, la mediana de tiempo hasta la primera aparición de neuropatía periférica de grado 3 relacionada con el tratamiento fue de 121 días y la mediana de tiempo hasta la mejoría de la neuropatía periférica de grado 3 relacionada con el tratamiento a grado 1 fue de 38 días. Ningún paciente

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMAÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado
Página 46 de 55



tratado con nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana y carboplatino presentó neuropatía periférica de grado 4.

La anemia y la trombocitopenia se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana que en el grupo de Taxol (54% frente al 28% y 45% frente al 27%, respectivamente).

Se evaluó la toxicidad a los taxanos notificada por los pacientes utilizando las 4 subescalas del cuestionario de evaluación funcional del tratamiento del cáncer con taxanos (FACT-taxane, por sus siglas en inglés, Functional Assessment of Cancer Therapy–Taxane). Utilizando un análisis de medidas repetidas, 3 de las 4 subescalas (neuropatía periférica, dolor en manos/pies y audición) favorecieron a nanopartículas de paclitaxel-albúmina sérica humana y carboplatino ($p \leq 0,002$). En la otra subescala (edema), no hubo ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conocen antídotos para la sobredosis de paclitaxel. En caso de sobredosis, debe realizarse un seguimiento estrecho al paciente. El tratamiento debe dirigirse a las principales formas de toxicidad previstas, como la mielosupresión de la médula ósea, la mucositis y la neuropatía periférica.

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.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura no mayor a 30°C y en su envase original para protegerlo de la luz.

Para mayor información acerca de la estabilidad y conservación de las dispersiones reconstituidas ver sección "Conservación".

PRESENTACIONES

Envases conteniendo un Vial de 50 ml que contiene 100 mg de paclitaxel unido a albúmina en una formulación de nanopartículas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.013.
Elaborado y acondicionado en: Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holanda
Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Informes: Dpto. Médico (0800-6663342) - www.teva.com.ar

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Fecha de última revisión: .../.../.....

[LOGO]


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IF-2020-11579154-APN-DGA#ANMAT
IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado
Página 47 de 93



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-94240255- -APN-DGA#ANMAT prospecto prod TAYCOVIT A

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.03 14:51:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.03 14:50:40 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TAYCOVIT[®]A
Paclitaxel 5mg/ml
Polvo para dispersión para infusión

INDUSTRIA HOLANDESA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada vial de **TAYCOVIT[®]A** contiene 100 mg de Paclitaxel unido a albúmina en una formulación de nanopartículas

Excipientes: albumina (humana) 25% 800 mg, caprilato sódico 12 mg, N-acetil-DL-triptófano 19 mg, Cloruro de sodio 20,6 mg, Ácido clorhídrico c.s., Hidróxido de sodio c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, **CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO**

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, **DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.**

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

Contenido del prospecto

1. Qué es TAYCOVIT[®]A y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren TAYCOVIT[®]A
3. Cómo usar TAYCOVIT[®]A
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TAYCOVIT[®]A

1. Qué es TAYCOVIT[®]A y para qué se utiliza

Qué es TAYCOVIT[®]A

TAYCOVIT[®]A contiene, como principio activo, paclitaxel unido a la proteína humana albúmina, en forma de diminutas partículas llamadas nanopartículas. Paclitaxel pertenece a un grupo de medicamentos denominados "taxanos" que se utilizan en el cáncer.

- Paclitaxel es la parte del medicamento que afecta al cáncer, actúa impidiendo que las células cancerosas se dividan, lo que significa que se mueren.
- La albúmina es la parte del medicamento que ayuda al paclitaxel a disolverse en la sangre y atravesar las paredes de los vasos sanguíneos para llegar al tumor. Esto significa que no es necesario utilizar otros agentes químicos que pueden producir efectos adversos que pueden poner la vida en peligro. Dichos efectos adversos ocurren con mucha menor frecuencia con paclitaxel.

¿Para qué se utiliza TAYCOVIT[®]A?

TAYCOVIT[®]A se utiliza para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

Cáncer de mama

- Cáncer de mama que se ha extendido a otras partes del cuerpo (a esto se llama cáncer de mama "metastásico").

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
IF 30291654-AN-DGA#ANMAT
JOSÉ G. ANDRÉS
Apoderado



- TAYCOVIT[®]A se utiliza en el cáncer de mama metastásico cuando al menos se ha probado otra terapia pero no ha funcionado y su caso no es adecuado para ser tratado con un grupo de medicamentos llamados "antraciclinas".
- Las personas con cáncer de mama metastásico que recibieron paclitaxel unido a la proteína humana albúmina cuando otro tratamiento había fracasado, tuvieron una mayor probabilidad de experimentar una reducción del tamaño del tumor, y vivieron más tiempo que las personas que recibieron un tratamiento alternativo.

Cáncer de pulmón

- TAYCOVIT[®]A también se utiliza junto con un medicamento llamado carboplatino si tiene el tipo más frecuente de cáncer de pulmón, llamado "cáncer de pulmón no microcítico".
- TAYCOVIT[®]A se utiliza en el cáncer de pulmón no microcítico cuando la cirugía o la radioterapia no son adecuadas para tratar la enfermedad.

2. ¿Qué necesita saber antes de que le administren TAYCOVIT[®]A?

No use TAYCOVIT[®]A

- si es alérgico (hipersensible) a paclitaxel o a alguno de los demás componentes de TAYCOVIT[®]A;
- si está en periodo de lactancia;
- si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos (recuento de neutrófilos < 1.500 células/mm³ antes de iniciar el tratamiento. Su médico le aconsejará al respecto).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar TAYCOVIT[®]A

- si tiene la función renal disminuida;
- si padece afecciones hepáticas graves;
- si padece afecciones cardíacas.

Si experimenta alguno de estos trastornos mientras recibe tratamiento con TAYCOVIT[®]A, informe a su médico o enfermero. Es posible que su médico decida interrumpir el tratamiento o reducir la dosis:

- si experimenta algún moretón anómalo, sangrado o signos de infección tales como dolor de garganta o fiebre;
- si experimenta entumecimiento, hormigueo, pinchazos, sensibilidad al tacto o debilidad muscular;
- si experimenta problemas respiratorios, como dificultad para respirar o tos seca.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se ha estudiado en niños y adolescentes, ya que no aparecen cáncer de mama y cáncer de pulmón en estos grupos de edad.

Otros medicamentos y TAYCOVIT[®]A

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos que se adquieren sin receta, incluidos los medicamentos a base de plantas. Esto se debe a que TAYCOVIT[®]A puede afectar a la forma en que funcionan algunos medicamentos. Del mismo modo, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona TAYCOVIT[®]A.

Tenga cuidado y consulte a su médico cuando use TAYCOVIT[®]A al mismo tiempo que alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos para tratar infecciones (es decir, antibióticos tales como la eritromicina, rifampicina, etc.; en caso de duda sobre si el medicamento que está tomando es un antibiótico, pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico), y medicamentos para tratar infecciones fúngicas (p. ej.: ketoconazol)

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
IF 3029-107-AN-DGA#ANMAT
Jorge Colombo
Aprobado



- medicamentos que se utilizan para ayudar a estabilizar el estado de ánimo, también llamados antidepresivos (p. ej.: fluoxetina)
- medicamentos que se utilizan para tratar las crisis convulsivas (epilepsia) (p. ej.: carbamazepina, fenitoína)
- medicamentos que se utilizan para ayudar a reducir el nivel de lípidos en la sangre (p. ej.: gemfibrozilo)
- medicamentos que se utilizan para la acidez de estómago o para las úlceras estomacales (p. ej.: cimetidina)
- medicamentos que se utilizan para tratar el VIH y el SIDA (p. ej.: ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina)
- el medicamento llamado clopidogrel, que se utiliza para prevenir la formación de coágulos sanguíneos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Paclitaxel puede producir defectos de nacimiento graves, por lo que no debe utilizarse si está embarazada. Su médico le pedirá una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con TAYCOVIT®A.

Si usted es una mujer en edad fértil deberá utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta un mes tras finalizar el tratamiento con TAYCOVIT®A.

TAYCOVIT®A no debe utilizarse durante la lactancia ya que se desconoce si el principio activo paclitaxel pasa a la leche materna.

Si usted es un paciente masculino, se le recomienda que evite engendrar hijos durante el tratamiento y durante los seis meses después de finalizarlo, así como que se informe sobre la posibilidad de conservar su esperma antes de comenzar el tratamiento, dada la posibilidad de que el tratamiento con TAYCOVIT®A cause infertilidad irreversible. Consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Algunas personas pueden sentirse cansadas o mareadas después de recibir TAYCOVIT®A. Si a usted le ocurre esto, no conduzca ni utilice ninguna herramienta o máquina.

Si está tomando otros medicamentos como parte de su tratamiento, consulte a su médico sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

TAYCOVIT®A contiene sodio

Cada ml de TAYCOVIT®A contiene aproximadamente 4,2 mg de sodio. Esto debe tenerse en cuenta si sigue una dieta pobre en sodio.

3. ¿Cómo usar TAYCOVIT®A?

Un médico o enfermera le administrará TAYCOVIT®A en una vena a través de un sistema de perfusión intravenoso. La dosis que reciba se calcula en función de su superficie corporal y de los resultados de los análisis de sangre. La dosis habitual para el cáncer de mama es de 260 mg/m² de superficie corporal, administrada durante 30 minutos. La dosis habitual para el cáncer de pulmón no microcítico es de 100 mg/m² de superficie corporal, administrada durante 30 minutos.

¿Con qué frecuencia se le administrará TAYCOVIT®A?

Para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, TAYCOVIT®A se administra habitualmente una vez cada tres semanas (el día 1 de un ciclo de 21 días).

Para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, TAYCOVIT®A se administra una vez a la semana (es decir, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 21 días), administrándose carboplatino una vez cada tres semanas (es decir, únicamente el día 1 de cada ciclo de 21 días), inmediatamente después de administrar la dosis de TAYCOVIT®A.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACEÚTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
IF 20201574 ANEP-DGA#ANMAT
JEROME ANDROS
Aprobado



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

4. Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos **muy frecuentes** pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Pérdida de pelo (la mayoría de los casos de pérdida de pelo ocurrieron en menos de un mes después del inicio del tratamiento con paclitaxel. Cuando ocurre, la pérdida de pelo es acusada (más del 50%) en la mayoría de los pacientes)
- Erupción
- Descenso anormal del número de algunos tipos de glóbulos blancos (neutrófilos, linfocitos o leucocitos) en la sangre
- Disminución de glóbulos rojos
- Descenso del número de plaquetas en sangre
- Efecto sobre nervios periféricos (dolor, entumecimiento, hormigueo o pérdida de sensibilidad)
- Dolor en una o varias articulaciones
- Dolor muscular
- Náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de boca, pérdida de apetito
- Vómitos
- Debilidad y cansancio, fiebre
- Deshidratación, alteración del gusto, pérdida de peso
- Niveles bajos de potasio en sangre
- Depresión, problemas de sueño
- Dolor de cabeza
- Escalofríos
- Dificultad para respirar
- Mareo
- Hinchazón de las mucosas y partes blandas
- Aumento en los valores hepáticos en las pruebas de la función hepática
- Dolor en las extremidades
- Tos
- Dolor abdominal
- Sangrado nasal
- Los efectos adversos frecuentes pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:
- Picor, piel seca, trastornos en las uñas
- Infección, fiebre con descenso del número de un tipo de glóbulo blanco (neutrófilos) en sangre, rubefacción, aftas, infección grave de la sangre que puede deberse a una reducción de los glóbulos blancos
- Reducción en todos los valores de las células sanguíneas
- Dolor de pecho o de garganta
- Indigestión, molestia abdominal
- Congestión nasal
- Dolor de espalda, dolor óseo
- Descenso de la coordinación muscular o dificultad para leer, aumento o disminución de lágrimas, caída de las pestañas
- Cambios en la frecuencia o ritmo cardiaco, fallo cardiaco
- Tensión arterial baja o alta
- Enrojecimiento o hinchazón en el lugar de penetración de la aguja en el cuerpo
- Ansiedad
- Infección en los pulmones

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
Jorge Colombo
Apoderado
N-DGA#ANMAT



- Infección de las vías urinarias
- Obstrucción intestinal, inflamación del intestino grueso, inflamación del conducto biliar
- Insuficiencia renal aguda
- Aumento de la bilirrubina en la sangre
- Tos con sangre
- Sequedad de boca, dificultad para tragar
- Debilidad muscular
- Visión borrosa

Los efectos adversos poco frecuentes pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- Aumento del peso, incremento de lactato deshidrogenasa en sangre, alteración de la función renal, incremento de la glucosa en sangre, incremento del fósforo en sangre
- Disminución o falta de reflejos, movimientos involuntarios, dolor a lo largo de un nervio, desmayos, mareos al estar de pie, temblores, parálisis de los nervios faciales
- Ojos irritados, dolor de ojos, ojos rojos, picor en los ojos, visión doble, visión reducida, o luces destellantes, visión borrosa debido a la inflamación de la retina (edema macular cistoide)
- Dolor de oídos, zumbidos
- Tos con flema, falta de aliento al andar o subir escaleras, goteo nasal o nariz seca, descenso de los sonidos respiratorios, líquido en el pulmón, pérdida de la voz, coágulo de sangre en los pulmones, garganta seca
- Gases, calambres estomacales, dolor de encías, sangrado rectal
- Dolor al orinar, necesidad de orinar más a menudo de lo normal, sangre en la orina, pérdida involuntaria de orina (incontinencia)
- Dolor de uñas, molestia en las uñas, pérdida de uñas, urticaria, dolor en la piel, reacción de fotosensibilidad, trastornos de la pigmentación, aumento de la sudoración, sudores nocturnos, manchas blancas en la piel, llagas, hinchazón de la cara
- Descenso de fósforo en sangre, retención de líquidos, poca albúmina en sangre, más sed, descenso de calcio en sangre, descenso de azúcar en sangre, descenso de sodio en sangre
- Dolor e hinchazón en nariz, infecciones de piel, infección relacionada con el catéter
- Moretones
- Dolor en el lugar del tumor, necrosis tumoral
- Descenso de la presión sanguínea al ponerse de pie, frío en manos y pies
- Dificultad para caminar, hinchazón
- Reacción alérgica
- Descenso de la función hepática, aumento del tamaño del hígado
- Dolor en el pecho
- Nerviosismo
- Pequeños sangrados en la piel debidos a coágulos sanguíneos
- Una afección que conlleva la destrucción de los glóbulos rojos e insuficiencia renal aguda
- Los efectos adversos raros pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:
- Reacción en la piel a otro agente o inflamación pulmonar tras la radiación
- Coágulo sanguíneo
- Pulso muy lento, ataque al corazón
- Derrame de medicamento fuera de la vena
- Trastorno del sistema de conducción eléctrica del corazón (bloqueo auriculoventricular)

Los efectos adversos muy raros pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas:

- Inflamación/erupción grave de la piel y las mucosas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica)

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
FRANCESCO ANDRÉS
Aprobado
ANMAT



Comunicación de efectos adversos

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

“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”.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, consulte a su médico o concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

5. Conservación de TAYCOVIT®A

Vial sin abrir: Conservar a temperatura no mayor a 30°C. Conservar el envase en su envase original hasta su uso para protegerlo de la luz.

Tras la primera reconstitución se debe utilizar la dispersión inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, la dispersión en el vial se puede conservar en heladera (2 °C-8 °C) durante un máximo de 8 horas, si se guarda dentro de su embalaje exterior para protegerla de la luz.

La dispersión reconstituida en la bolsa de perfusión puede conservarse durante un máximo de 8 horas a una temperatura por debajo de 25 °C.

Su médico o farmacéutico son los responsables de eliminar correctamente cualquier resto de TAYCOVIT®A sin utilizar.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo un Vial de 50 ml que contiene 100 mg de paclitaxel unido a albúmina en una formulación de nanopartículas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.013.
Elaborado y acondicionado en: Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holanda
Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

Informes: Dpto. Médico (0800-6663342) - www.teva.com.ar

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Fecha de última revisión: .../.....

[LOGO]

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
IF 2020-1157254-ABN-DGA#ANMAT
JORGE C. RINOSO
Aptodado

Página 15 de 93



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-94240255- -APN-DGA#ANMAT inf pac prod TAYCOVIT A

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.03 14:52:20 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.03 14:51:09 -03:00