



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **6 5 4 8**

BUENOS AIRES, **12** SEP 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011642-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO KEMEX S.A. solicita autorización para distribuir y comercializar la nueva concentración de PACLITAXEL 150,00 mg en la forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, para la especialidad medicinal denominada: PACLITAXEL KEMEX, certificado Nº 50.237.

Que la presente solicitud se encuentra en los términos legales de la Ley 16.463 y los Decretos Nros 9763/64, Decreto Nº 150/92.

Que a fojas 282 y 645 el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones de los Decretos Nros 1.490/92 y 1271/13.

[Firma manuscrita]



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

DISPOSICIÓN Nº **6548**

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO KEMEX S.A. a distribuir y comercializar una nueva concentración de PACLITAXEL 150,00 mg en la forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, para la especialidad medicinal denominada PACLITAXEL KEMEX, certificado Nº 50.237; según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 2º.- Establécese que el anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá ser agregado al certificado Nº 50.237.en los términos de la Disposición ANMAT 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos rótulos de fojas 236, 258, 280; prospectos de fojas 216 a 233, 238 a 255, 260 a 277, e información para el paciente de fojas 92 a 95, 96 a 99, 100 a 103, a desglosar las fojas 236 (rótulos), 216 a 233 (prospectos) y de fojas 92 a 95 (información para el paciente).

[Firma manuscrita]



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

DISPOSICIÓN Nº 6548

ARTICULO 4º.- Inscribese la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

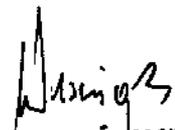
ARTICULO 5º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº: 1-0047-0000-011642-13-4

DISPOSICION Nº:

m.b.

6548


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.





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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6548**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.237 la nueva concentración solicitada por la firma LABORATORIO KEMEX S.A. para la especialidad medicinal denominada PACLITAXEL KEMEX, otorgada según Disposición N° 2067/02 solicitado por expediente N° 1-0047-0000-007010-00-9.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: PACLITAXEL KEMEX.-

Nombre/s genérico/s: PACLITAXEL.

Forma Farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.

Clasificación ATC: L01C D01.

Indicaciones: Primera línea en el tratamiento de cáncer de ovario en combinación con platino. Segunda línea de cáncer de ovario. Primera línea de tratamiento en cáncer de mama avanzado o metastásico en combinación con trastuzumab en pacientes con sobreexposición del

[Handwritten signature]



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

receptor HER-2 +++ determinado por inmuno histoquímica en los cuales el tratamiento con antraciclinas no es conveniente. Segunda línea de cáncer de mama metastásico y/o en pacientes con recaídas dentro de los 6 meses a la quimioterapia adyuvante (dentro de la terapia previa debe haberse incluido antraciclínicos, salvo que estuviera clínicamente contraindicado). Paclitaxel en combinación con Cisplatino está indicado en primera línea de tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Segunda línea de tratamiento en sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA. Tratamiento adyuvante del cancer de mama ganglios axilares positivos, administrado secuencialmente a una combinación de quimioterapia estándar con doxorubicina. Durante los estudios clínicos se observó un efecto favorable global sobre el período libre de enfermedad y la supervivencia del total de la población de pacientes con tumores receptor positivo y receptor negativo, pero el beneficio ha sido específicamente demostrado con la información disponible (promedio de seguimiento 30 meses) únicamente en la población con tumores con receptores de estrógenos y progesterona negativos.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual;

Concentración: PACLITAXEL 150,00 mg.



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

Excipientes: Aceite de Castor Polioxietilado 13,175 g, Alcohol absoluto c.s.p 25,0 ml.

Envases/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I, INCOLORO, CON TAPON DE GOMA Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Origen del producto: Sintético.

Presentación: Envase conteniendo un frasco ampolla.

Contenido por unidad de venta: Envase conteniendo un frasco ampolla.

Período de vida Útil: 24 (veinticuatro) Meses.

Forma de Conservación: Conservar en su envase original a temperatura de entre 2º C y 8º C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Lugar de elaboración: LABORATORIO KEMEX S.A. sito en NAZARRE 3446/54 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Proyecto de rótulos de fojas 236, 258, 280; prospectos de fojas 216 a 233, 238 a 255, 260 a 277, e información para el paciente de fojas 92 a 95, 96 a 99, 100 a 103, a desglosar las fojas 236 (rótulos), 216 a 233 (prospectos) y de fojas 92 a 95 (información para el paciente) los que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 50.237.



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del
REM a LABORATORIO KEMEX S.A., titular del Certificado de Autorización
Nº 50.237, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes.....

12 SEP 2014

Expediente Nº 1-0047-0000-011642-13-4

DISPOSICION Nº

mb

6548

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

PACLITAXEL KEMEX

PACLITAXEL 30, 100, 150 y 300 mg

SOLUCION INYECTABLE – IV

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

**Paclitaxel Kemex 30 mg Solución Inyectable
Cada Frasco ampolla contiene:**

Paclitaxel	30,0 mg
Aceite de Castor Polioxietilado	2,635 g
Alcohol Absoluto c.s.p	5,0 ml

**Paclitaxel Kemex 100 mg Solución Inyectable
Cada Frasco ampolla contiene:**

Paclitaxel	100,0 mg
Aceite de Castor Polioxietilado	8,783 g
Alcohol Absoluto c.s.p	16,7 ml

**Paclitaxel Kemex 150 mg Solución Inyectable
Cada Frasco ampolla contiene:**

Paclitaxel	150,0 mg
Aceite de Castor Polioxietilado	13,175 g
Alcohol Absoluto c.s.p	25,0 ml

**Paclitaxel Kemex 300 mg Solución Inyectable
Cada Frasco ampolla contiene:**

Paclitaxel	300,0 mg
Aceite de Castor Polioxietilado	26,35 g
Alcohol Absoluto c.s.p	50,0 ml

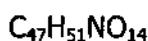
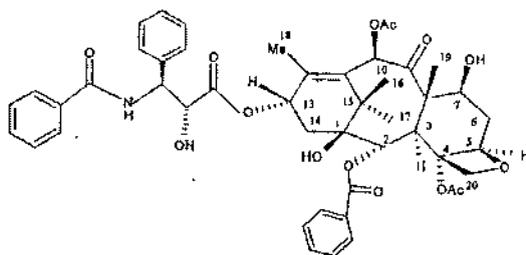
LABORATORIO KEMEX S.A.
NATAL VALCASSO
CALLE 1400
DIRECCION GRAFICA

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antineoplásico

Clasificación ATC: L01CD01

Formula estructural y molecular:



INDICACIONES

- Primera línea en el tratamiento de cáncer de ovario en combinación con platino.
- Segunda línea de cáncer de ovario.
- Primera línea de tratamiento en cáncer de mama avanzado o metastático en combinación con trastuzumab en pacientes con sobreexpresión del receptor HER-2 +++ determinado por inmuno histoquímica en los cuales el tratamiento con antraciclinas no es conveniente.
- Segunda línea de cáncer de mama metastático y/o en pacientes con recaídas dentro de los 6 meses a la quimioterapia adyuvante (dentro de la terapia previa debe haberse incluido antraciclínicos, salvo que estuviera clínicamente contraindicado).
- Paclitaxel en combinación con Cisplatino está indicado en primera línea de tratamiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- Segunda línea de tratamiento en sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA.
- Tratamiento adyuvante del cáncer de mama ganglios axilares positivos, administrado secuencialmente a una combinación de quimioterapia estándar con doxorubicina. Durante los estudios clínicos se observó un efecto favorable global sobre el período libre de enfermedad y la supervivencia del total de la población de pacientes con tumores receptor positivo y receptor negativo, pero el beneficio ha sido específicamente demostrado con la información disponible (promedio de seguimiento 30 meses) únicamente en la población con tumores con receptores de estrógenos y progesterona negativos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Paclitaxel es un novedoso agente antimicrotubular que promueve la unión de microtúbulos de los dímeros de tubulina y los estabiliza previniendo la depolimerización. Esta estabilidad da como resultado la inhibición de la reorganización dinámica normal del plexo microtubular que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Además, el Paclitaxel induce formaciones anormales o "paquetes" de microtúbulos a través del ciclo celular y múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALOPICO
M.N. 140

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de Paclitaxel luego de 3 y 24 horas de infusión de Paclitaxel a dosis de 135 y 175 mg/m² fueron determinados en un estudio seleccionado al azar de Fase III en pacientes con cáncer de ovario y se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 1: Tabla de parámetros farmacocinéticos						
Dosis (mg/m ²)	Duración de infusión (h)	N (pacientes)	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng·h/ml)	T medio (h)	CL _t (L/h/m ²)
13	24	2	195	6300	52.7	
21.7						
175	24	4	365	993	15.7	
23.8						
135	3	7	2170	7952	13.1	
17.7						
175	3	5	3650	15007	20.2	
12.2						
C _{max} = Concentración plasmática máxima						
AUC = Área debajo de la concentración plasmática						
CL _t = Clearance total						

Se demostró que con la infusión de 24 hrs. de PACLITAXEL, un incremento de la dosis (135 mg/m² versus 175 mg/m²) incremento de C_{max} 87%, mientras que el AUC seguía siendo proporcional. Sin embargo con una infusión de 3 horas, para un 30 % de incremento de la dosis, el C_{max} y AUC se incrementó un 68% y 89% respectivamente. El volumen de distribución aparente, en estado estable, con la infusión de 24 hrs, se extendió de un 227 a 688 L/m², indicando una extensa distribución extravascular y/o unión a tejido del Paclitaxel.

La farmacocinética de Paclitaxel ha sido evaluada en pacientes adultos con cáncer que recibieron dosis únicas de 15-135 mg/m² en infusiones de 1 hora (n=15), 30-275 mg/m² en infusiones de 6 horas (n=36), y 200-275 mg/m² en infusiones de 24 horas (n=54). Luego de la administración intravenosa de Paclitaxel, la droga exhibió una declinación bifásica en concentraciones plasmáticas. La rápida declinación inicial representa la distribución al compartimiento periférico y la eliminación significativa de la droga. La fase posterior se debe, en parte, al flujo relativamente lento de Paclitaxel del compartimiento periférico. Se determinaron los valores para el promedio de vida media de la fase Terminal, el clearance total corporal y el volumen aparente de la distribución en estado estable, siguiendo las infusiones de 1 hora y 6 horas en niveles de 15-275 mg/m². El promedio (desvío estándar) de la vida media se estimó en un promedio de 5,3 (4,6) a 17,4 (4,7) horas. Los estudios in Vitro de unión a proteínas séricas, usando concentraciones de Paclitaxel alcanzando de 0,1 a 50 µg/ml, indican que el 89-98% de la droga se une; la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina, no afecta la unión a proteínas del Paclitaxel. Los valores promedio (DS) C_{max} alcanzaron desde 435 (111) a 802 (260) ng/ml, siguiendo infusiones de 24 horas en dosis de 200 a 275 mg/m², y fueron aproximadamente 10-30% de aquellas dosis siguientes a 6 horas de dosis equivalentes..

POSOLOGÍA / DOSIFICACION

No se recomienda el contacto del concentrado no diluido con el equipo de PVC o con aquellos dispositivos que suelen utilizarse para preparar soluciones para infusiones. Para disminuir la posibilidad de que el paciente quedare expuesto al contacto con el plástico del DEHP, que puede ser lixiviado a partir de las bolsas o "sets" de infusiones hechos con PVC, las soluciones diluidas de Paclitaxel deberían quedar almacenadas en botellas, de

KEMEX
LONS
140/1
CL

vidrio o polipropileno, o en bolsas plásticas. Este producto debería ser administrado a través de "sets" recubiertos de polietileno.

Paclitaxel debería ser administrado a través de un filtro "en línea", con una membrana micro porosa no mayor a los 0.22 micrones. El uso de dispositivos de filtrado tales como los filtros ivex-2 que incorporan tubos cortos de entrada y salida recubiertos con PVC no provocan una lixiviación significativa de DEPH. No se deben utilizar el dispositivo Chemo Dispensing Pin ni otros dispositivos similares con púas con los frascos de Paclitaxel ya que pueden provocar que el tapón colapse con la consiguiente pérdida de integridad de la esterilidad de la solución de Paclitaxel.

Todos los pacientes deben ser medicados antes de la administración de Paclitaxel a fin de prevenir las reacciones de hipersensibilidad. La medicación previa puede consistir en dexametasona 20 mg por vía oral administrada 12 y 6 horas antes de la administración de Paclitaxel difenhidramina (o un equivalente) 50 mg por vía IV 30 a 60 minutos antes de la administración de Paclitaxel y cimetidina (300 mg) o ranitidana (50 mg) por vía IV 30 a 60 minutos antes de la administración de Paclitaxel. Para los pacientes con carcinoma de ovario se recomiendan los siguientes regímenes: en las pacientes con carcinoma de ovario no tratadas previamente se recomienda administrar uno de los siguientes regímenes cada 3 semanas. Al elegir el régimen adecuado se deben evaluar las diferentes toxicidades. Paclitaxel 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas seguido de cisplatino 75 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 24 horas seguido de cisplatino 75 mg/m². En los pacientes con carcinoma de ovario previamente tratadas con quimioterapia se han utilizado diferentes dosis y regímenes de Paclitaxel, no obstante, aún no se conoce con certeza cuál es el régimen óptimo. El régimen recomendado es Paclitaxel 135 mg/m² o 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semana. En las pacientes con carcinoma mamario se recomiendan los siguientes regímenes. Para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama nódulo positivo, el régimen recomendado es Paclitaxel 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas durante 4 ciclos de tratamiento administrados secuencialmente con quimioterapia combinada que contenga doxorubicina. En el estudio clínico se utilizaron 4 ciclos de Doxorubicina y ciclofosfamida. En caso de fracaso de la quimioterapia inicial para la enfermedad metastásica o remisión dentro de los 6 meses de la quimioterapia adyuvante, un régimen de Paclitaxel 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas demostró ser efectivo. Para el tratamiento en primera línea de cáncer de mama metastático en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de Paclitaxel es 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre cada ciclo. La infusión de Paclitaxel puede ser administrada el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab, o inmediatamente después de las dosis subsiguientes si es que la dosis anterior de trastuzumab fue bien tolerada. Para los pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas el régimen recomendado consiste en administrar Paclitaxel 135 mg/m² por vía intravenosa durante 24 horas seguido de cisplatino 75 mg/m², cada 3 semanas. Para los pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el sida se recomienda administrar Paclitaxel por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas o Paclitaxel 100mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas 2 semanas (intensidad de la dosis 45-50 mg/m²/semana). En dos estudios clínicos en los que se evaluaron estos regímenes el primer régimen (135mg/m² cada 3 semanas) resultó ser más tóxico que el segundo. Además, todos los pacientes con bajo nivel de desempeño fueron tratados con el segundo régimen (100mg/m² cada 2 semanas). Teniendo en cuenta la inmunosupresión de los pacientes con enfermedad por HIV avanzada, se recomienda efectuar las siguientes modificaciones en esta población de pacientes: reducir la dosis de dexametasona, una de las tres drogas utilizadas como medicación previa, a 10 mg por vía oral (en lugar de 20 mg por vía oral). Iniciar o repetir el tratamiento con Paclitaxel sólo si el recuento de neutrófilos asciende a 1.000 células/mm³ como mínimo. Reducir la dosis de los posteriores ciclos de Paclitaxel en un



20 % en los pacientes que experimente neutropenia severa (neutrófilos < 500 células/mm³ durante una semana o más). Iniciar la administración concomitante de factor de crecimiento hematopoyético (G-CSF), según indicación clínica. En el tratamiento de pacientes con tumores sólidos (ovario, mama y CPCNP) no se deben repetir los ciclos de Paclitaxel hasta tanto el recuento de neutrófilos y el recuento de plaquetas alcancen 1.500 células/mm³ y 100.000 células/mm³ como mínimo, respectivamente. Paclitaxel no debe ser administrado a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el sida si el recuento de neutrófilos en condición basal o en algún momento posterior es inferior a 1.000 células/mm³. En los pacientes que experimenten neutropenia severa (neutrófilos < 500 células/mm³ durante una semana o más) o neuropatía periférica severa durante el tratamiento con Paclitaxel se deberá reducir la dosis de los ciclos posteriores en un 20%. La incidencia de neurotoxicidad y la severidad de la neutropenia aumentan con la dosis.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden presentar un mayor riesgo de padecer toxicidades, principalmente mielosupresión grados III-IV. Se recomienda realizar un ajuste de dosis según las recomendaciones de la siguiente tabla tanto para las infusiones de 3 horas como para las de 24 horas de duración. Los pacientes deberán ser monitoreados de cerca por el desarrollo de mielosupresión profunda.

Recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática en base a los datos de los ensayos clínicos *			
Grado de insuficiencia hepática		Dosis recomendada de Paclitaxel ^B	
Niveles de transaminasa	Niveles de bilirrubina ^a		
Infusión de 24 hrs			
< 2 x ULN	y < 1,5 mg/dl	135 mg/m ²	
2- < 10 x ULN	y < 1,5 mg/dl	100 mg/m ²	
< 10 x ULN	y 1,6 – 7,5 mg/dl	50 mg/m ²	
> 10 x ULN	o > 7,5 mg/dl	No se recomienda	
Infusión de 3 hrs			
< 10 x ULN	y < 1,25 x ULN	175 mg/m ²	
< 10 x ULN	y 1,26-2,0 x ULN	135 mg/m ²	
< 10 x ULN	y 2,01-5,0 x ULN	90 mg/m ²	
> 10 x ULN	o > 5,0 x ULN	No se recomienda	

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Preparación para la administración por vía intravenosa.

Paclitaxel inyectable debe diluirse antes de la infusión con cloruro de sodio USP para inyección al 0,9%, dextrosa USP para inyección al 5%, dextrosa al 5% y cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 5% en inyección de Ringer para obtener una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml. Las soluciones se mantienen física y químicamente estables durante un máximo de 27 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y en condiciones de iluminación ambiental, por lo tanto la infusión debe ser completada durante este período. Se han informado en raras oportunidades precipitaciones con los regímenes de administración más largos que el régimen recomendado de 3 horas de infusión. Debe evitarse la agitación excesiva, vibraciones o sacudidas ya que pueden inducir la precipitación. El set de infusión debe ser enjuagado cuidadosamente con un diluyente compatible antes de utilizarlo. Los productos para administración parenteral deben ser visualmente inspeccionados para determinar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Una vez preparadas las soluciones pueden

LABORATORIO KEMEX
 MANUEL ANTONIO
 [Signature]

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

CONTRAINDICACIONES

Paclitaxel se encuentra contraindicado en pacientes que hubieran experimentado reacciones de hipersensibilidad a Paclitaxel o a otros componentes de la fórmula por ej: Cremophor EL (aceite de castor polioxetilado). No debe administrarse a pacientes con tumores sólidos que tengan un recuento basal de neutrófilos de < 1.500 células/mm³ o a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA con un recuento basal o subsecuente de neutrófilos de < 1.000 células/mm³. Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como excipiente, no deberá ser administrado en personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños.

ADVERTENCIAS

Se han observado casos de anafilaxis y reacciones severas de hipersensibilidad caracterizadas por disnea e hipotensión que requieren tratamiento, angioedema y urticaria generalizada en el 2-4% de los pacientes tratados con Paclitaxel en los estudios clínicos. Probablemente estas reacciones sean mediadas por la histamina. Se han producido algunos casos fatales a pesar de la medicación previa. Todos los pacientes deben recibir tratamiento previo con corticosteroides, difenhidramina y antagonistas de la H₂. Si el paciente experimenta una reacción de hipersensibilidad, la infusión de Paclitaxel deberá ser interrumpida inmediatamente y no deberá ser tratado nuevamente con Paclitaxel. La supresión de la médula ósea (fundamentalmente neutropenia) es dependiente de la dosis y el régimen de administración, y es la toxicidad limitante de la dosis. El nadir de neutrófilos se produjo en una media de 11 días. Paclitaxel no debe ser administrado a pacientes con recuentos basales de neutrófilos inferiores a 1500 células/mm³ (< 1.000 células/mm³ para los pacientes con SK). Durante el tratamiento con Paclitaxel deberán realizarse monitoreos regulares del recuento sanguíneo. Los pacientes no deben ser tratados con un nuevo ciclo de Paclitaxel hasta tanto los neutrófilos recuperen un nivel de > 1.500 células/mm³ (> 1.000 células/mm³ en los pacientes con SK) y las plaquetas recuperen un nivel de > 100.000 células/mm³. Si se administra Paclitaxel en combinación con un compuesto que contenga platino, Paclitaxel debe ser administrado antes que dicho compuesto. Se han registrado severas anomalías de la conducción en $< 1\%$ de los pacientes durante el tratamiento con Paclitaxel que en algunos casos requirieron la colocación de un marcapasos. Si el paciente desarrollara una significativa anomalía de la conducción durante la infusión de Paclitaxel deberá instituirse el tratamiento correspondiente y efectuar un monitoreo cardíaco continuo durante las sucesivas administraciones de Paclitaxel. Paclitaxel no debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

Embarazo y lactancia

Paclitaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. El fármaco ha mostrado embrio y feto toxicidad en conejos y una disminución de la fertilidad en ratas. No se han efectuado estudios en mujeres embarazadas.

Si Paclitaxel es usado durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento, deberá informársele sobre los riesgos potenciales.

Las mujeres en edad fértil deberán ser avisadas para que eviten el embarazo durante la terapia con Paclitaxel.

No se sabe si Paclitaxel se excreta por la leche materna. Debido a que muchas drogas se

excretan por la leche humana y por el potencial de reacciones adversas en niños que toman pecho, se recomienda suspender la lactancia cuando se recibe Paclitaxel.

PRECAUCIONES:

No se recomienda el contacto del concentrado sin diluir con equipos o dispositivos plastificados con cloruro de polivinilo (PVC) empleados para preparar las soluciones para infusión. A fin de minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP (di-(2-etilhexil) ftalato) que puede lixiviarse de las bolsas para infusión de PVC, las soluciones de Paclitaxel diluido deben conservarse preferentemente en frascos (de vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse a través de sets de administración recubiertos con polietileno. Interacciones: cisplatino: en un estudio de fase 1 en el que se utilizaron dosis crecientes de Paclitaxel (110-200 mg/m²) y cisplatino (50 o 75 mg/m²) en forma secuenciales, la mielosupresión fue más profunda cuando se administró Paclitaxel después del cisplatino que cuando se utilizó la secuencia inversa (es decir Paclitaxel antes que cisplatino). Los datos farmacocinéticos de estos pacientes indicaron una reducción en el clearance de Paclitaxel de aproximadamente un 33% cuando se administró Paclitaxel después del cisplatino.

Alteraciones de los valores de laboratorio

Se han seleccionado los siguientes en base a su potencial importancia clínica.

Con valores de pruebas de laboratorio/fisiología: Valores de la fosfatasa alcalina sérica, valores de la aspartato aminotransferasa [AST(SGOT)] sérica y concentraciones séricas de bilirrubina: pueden estar incrementados transitoriamente; el incremento de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina pueden estar relacionados con la dosis.

Triglicéridos: se han reportado incrementos en las concentraciones séricas

Interacciones Medicamentosas

En los estudios de Fase 1, utilizando dosis de Paclitaxel (110-200 mg/m²) y cisplatino (50 a 75 mg/m²) dados como una infusión secuencial, la mielosupresión fue más profunda cuando Paclitaxel fue dado después del cisplatino que con la secuencia alternativa (Paclitaxel antes que cisplatino). Los estudios farmacocinéticos de estas pacientes demostraron una disminución en el clearance de aproximadamente 33% cuando Paclitaxel fue administrado después del cisplatino. Basado en datos 'in vitro', existe la posibilidad de una inhibición en el metabolismo de Paclitaxel en pacientes tratados con ketoconazol. Por lo tanto

debe tenerse cuidado cuando se traten pacientes con Paclitaxel, en casos que estén recibiendo ketoconazol concomitante. En caso de neutropenia severa (<500 cel/mm³ por siete días o más) durante un curso de Paclitaxel, se recomienda una disminución en la dosis del 20% para los cursos subsiguientes. Las pacientes que han recibido terapia previa han experimentado mayor mielosupresión. Existe poca experiencia en esas pacientes con dosis superiores a 135 mg/m². Pacientes con historia de reacción de hipersensibilidad a productos que contienen Cremophor (Aceite de Castor Polioxietilado) (por ej., concentrado de ciclosporina para inyección) no deben recibir Paclitaxel. Los síntomas menores como enrojecimiento facial, reacciones cutáneas, disnea, hipotensión o taquicardia no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones severas como hipotensión que requiere tratamiento, disnea que requiere broncodilatadores, angioedema o urticaria generalizada requieren discontinuación inmediata de Paclitaxel y un tratamiento sintomático agresivo. Si bien la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de sintomatología severa es inusual y requiere una reducción de la dosis en todos los ciclos subsecuentes de Paclitaxel del 20%. No existe evidencia que la toxicidad de Paclitaxel aumenta en pacientes con enzimas hepáticas elevadas, pero no hay información disponible para pacientes con colestasis severa previa. Debido a que el hígado juega un rol importante en el

metabolismo de Paclitaxel, debe tenerse precaución cuando se administra a pacientes con daño hepático severo.

Sustratos, Inductores e Inhibidores del Citocromo P-450 2C8 y 3A4

El metabolismo de Paclitaxel se cataliza por medio de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P-450. Ante la falta de estudios clínicos formales sobre interacciones medicamentosas, se deberá tener precaución cuando se administre Paclitaxel concomitantemente con sustancias inhibitoras de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P-450. No se han evaluado en los estudios clínicos las potenciales interacciones entre Paclitaxel, un sustrato de la isoenzima CYP3A4, y los inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir), que son sustratos o inhibidores de la isoenzima CYP3A4. Doxorubicina: los informes que surgen de la literatura sugieren que los niveles plasmáticos de doxorubicina (y su metabolito activo, doxorubicinol) pueden aumentar si se utilizan Paclitaxel y doxorubicina en combinación.

Hematología

El tratamiento con Paclitaxel no deberá administrarse a pacientes que tengan un recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³. A fin de monitorear la posibilidad de que se produzca mielotoxicidad, se recomienda realizar frecuentemente recuentos de células sanguíneas periféricas en todos los pacientes que reciban Paclitaxel. Los pacientes no deberán recibir un nuevo ciclo de Paclitaxel hasta tanto los neutrófilos recuperen un nivel de > 100.000 células/mm³. En caso de neutropenia severa (< 500 células/mm³ durante siete o más días) durante el ciclo de tratamiento con Paclitaxel, se recomienda reducir la dosis de los subsiguientes ciclos de tratamiento en un 20 %. Para los pacientes con enfermedad por HIV avanzada y sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA de bajo riesgo, se puede comenzar y repetir el tratamiento con Paclitaxel con la dosis recomendada para esta enfermedad si el recuento de neutrófilos es como mínimo de 1.000 células/mm³.

Reacciones de hipersensibilidad

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

Insuficiencia hepática

Hay datos que indican que la toxicidad de Paclitaxel, en especial la mielotoxicidad es mayor en los pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas. Se deberá tener precaución cuando se administre Paclitaxel a pacientes con deterioro moderado a severo de la función hepática y ajustar la dosis según las recomendaciones de la tabla 2.

Cardiovasculares

Se han observado casos de hipotensión, bradicardia e hipertensión durante la administración de Paclitaxel pero generalmente no requieren tratamiento. Ocasionalmente se pueden interrumpir o suspender las infusiones de Paclitaxel a causa de hipertensión inicial o recurrente. Se recomienda el monitoreo frecuente de los signos

REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES

La siguiente tabla está basada en la experiencia de 812 pacientes con carcinoma de mama y ovario tratados en ensayos clínicos con Paclitaxel a una dosis de 135 - 300 mg/m² por curso y con un plan de administración de 3 a 24 horas.

Tabla 1

Eventos adversos en pacientes con Tumores sólidos recibiendo PACLITAXEL	Porcentaje de Incidencia
Hematológicos (n=812)	
- Neutropenia < 2.000/mm ³	90
<500/ mm ³	52
- Leucopenia <4.000/ mm ³	90
<1.000/ mm ³	17
- Trombocitopenia <100.000/ mm ³	20
<50.000/mm ³	7
- Anemia <11 g/dl	78
<8 g/dl	16
- Infecciones	30
- Sangrado	14
- Tranfusiones de células rojas	25
- Tranfusiones de plaquetas	2
Reacciones de hipersensibilidad ^b	
- Todas	41
- Severas	2
Cardiovasculares	
Cambio en signos vitales ^c	
- Bradicardia (n=537)	3
- Hipotensión (n=532)	12
- Eventos Cardiovasculares significantes	1
Anormalidades del ECG	
- Todos los Pacientes	23
- Pacientes con ECG normal al comenzar (n=559)	14
Neuropatía Periférica	
- Algún síntoma	60
- Síntomas severos	3
Mialgia/Artralgia	
- Algún síntoma	60
- Síntomas severos	8
- Gastrointestinales	-
- Nausea y vómitos	52
- Diarrea	38
- Mucositis	31
- Alopecia	87
Hepáticas (pacientes con línea de base normal)	
- Elevación de la Bilirrubina (N=765)	7

LABORATORIOS KEMEX S.A. DE C.V.
 NATALIA ALONSO
 1971
 DIRECCIÓN GENERAL

- Elevación de fosfatasa alcalina (N=575)	22
- Elevación de AST (GOT) (N=591)	19
Reacciones en el sitio de inyección	13
a Basado en el análisis del peor caso	
b Todos los pacientes fueron premeditados	
c Durante las 3 primeras horas de infusión	

Reacciones de hipersensibilidad

Cardiovasculares

Alteraciones en los signos vitales durante las 3 primeras horas de infusión: bradicardia, hipotensión, eventos cardiovasculares significativos. Anormalidades electrocardiográficas. Neuropatía periférica. Mialgia/Artralgia. Gastrointestinales: náuseas y vómitos, diarrea, mucositis. Alopecia.

Hepáticas (pacientes con niveles basales normales y datos de estudio): Aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la AST.

Sarcoma de Kaposi:

La siguiente tabla muestra la frecuencia de eventos adversos importantes de los 85 pacientes con sarcoma de Kaposi tratados con 2 regímenes de administración de Paclitaxel como agente único.

Frecuencia ^a de eventos adversos importantes* en pacientes con Sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA.

Tabla 2

Porcentaje de pacientes		135/3 h ^b c/3 semanas (n=56)	100/3 h ^b c/2 semanas (n=29)
Médula ósea			
Neutropenia	< 2.000/mm ³	100	95
	<500/ mm ³	76	35
Trombocitopenia	<100.000/ mm ³	52	27
	< 50.000 mm ³	17	5
Anemia	<11 g/dl	86	73
	< 8 g/dl	34	25
Neutropenia febril		55	9
Infecciones oportunistas			
Todas		76	54
Citomegalovirus		45	27
Herpes simple		38	11
Pneumocystis carinii		14	21
M. Avium intracellulare		24	4
Candidiasis esofágica		7	9
Criptosporidiosis		7	7
Meningitis criptocócica		3	2
Leucoencefalopatía		-	3
Reacciones de hipersensibilidad ^b			

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALVARADO
DIRECTORA
SIDA

Todas	14	9
Cardiovasculares		
Hipotensión	17	9
Bradicardia	3	-
Neuropatía periférica		
Cualquier síntoma	79	46
Síntomas severos(muerte)	10	2
Mialgia/artralgia		
Cualquier síntoma	93	48
Síntomas severos (muerte)	14	16
Gastrointestinales		
Náuseas y vómitos	69	70
Diarrea	90	73
Mucositis	45	20
Renales (aumento de creatinina)		
Cualquier síntoma	34	18
Síntomas severos (muerte)	7	5
Discontinuado por toxicidad	7	

^a Basado en el análisis del peor resultado.

^b Dosis de Paclitaxel en mg/m² /duración de la infusión.

^c Todos los pacientes recibieron medicación previa.

* Clínicamente relevantes y/o posiblemente relacionados.

Primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastático en combinación con trastuzumab: los siguientes eventos adversos fueron informados con mayor frecuencia con el uso combinado de Paclitaxel – trastuzumab que con el uso de Paclitaxel como agente único: insuficiencia cardiaca (8% vs. 1%), infección (46% vs. 27%), escalofríos (42% vs. 4%), fiebre (57% vs 23%), tos (42% vs. 22%), rash (39% vs. 18%), artralgia (37% vs. 21%), taquicardia (12% vs. 4%), diarrea (45% vs. 30%), hipertensión (11% vs. 3%), insomnio (25% vs. 13%), rinitis (22% vs. 5%), sinusitis (21% vs. 7%), y reacciones en el sitio de inyección (7% vs. 1%). En algunos casos la diferencia en la incidencia de estos eventos puede deberse al mayor número y duración de los tratamientos con Paclitaxel + trastuzumab que con Paclitaxel como agente único.

Eventos adversos por sistema corporal

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

los pacientes que recibieron Paclitaxel para el tratamiento del carcinoma de ovario, mama o pulmón o para el sarcoma de Kaposi, pero los pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el sida pueden tener toxicidad hematológica, infecciones y neutropenia febril con mayor frecuencia y de mayor severidad. Estos pacientes requieren una menor intensidad de dosis y atención de soporte.

Hematológicas

La supresión de la médula ósea fue la principal toxicidad dependiente de la dosis y el régimen posológico utilizado de la dosis que se observó en los pacientes tratados con Paclitaxel. La neutropenia, la principal toxicidad hematológica, fue dependiente de la dosis y del régimen, y en general se revirtió rápidamente. Entre las pacientes tratadas en el estudio de fase 3 sobre segunda línea de tratamiento del carcinoma de ovario mediante la administración de infusiones de 3 horas de duración, el recuento de neutrófilos se redujo a menos de 500 células/mm³ en el 14% de las pacientes tratadas con una dosis de 135 mg/m² y en el 27% de las pacientes tratadas con una dosis de 175 mg/m² (p=0,005). En el mismo estudio, la neutropenia severa (<500 células/mm³) fue más frecuente con el régimen de infusión de 24 horas de duración que con el de 3 horas de duración; la duración de la infusión tuvo un mayor impacto sobre la mielosupresión que la dosis. La neutropenia no pareció aumentar con la exposición acumulativa y no pareció ser más frecuente o más severa en los pacientes previamente tratados con radiación. En el estudio en el cual se trató a las pacientes con carcinoma de ovario con 135 mg/m² de Paclitaxel en combinación con cisplatino o con ciclofosfamida más cisplatino (brazo de control), la incidencia de neutropenia grado IV y de neutropenia febril fue significativamente mayor en el brazo tratado con Paclitaxel más cisplatino que en el brazo de control. Hubo un 81% de casos de neutropenia grado IV en el brazo tratado con Paclitaxel más cisplatino y un 58% de casos en el brazo tratado con ciclofosfamida más cisplatino mientras que los casos de neutropenia fueron del 15% y del 4%, respectivamente. En el brazo tratado con Paclitaxel -Cisplatino, hubo 35/1074 (3%) ciclos de tratamiento con fiebre en los que se informó neutropenia de grado IV en algún momento del ciclo de tratamiento. Cuando se administró Paclitaxel seguido de cisplatino a pacientes con CPCNP avanzado en el estudio ECOG la incidencia de neutropenia grado IV fue del 74% (Paclitaxel 135 mg/m²/infusión de 24 horas seguido de cisplatino) y del 65% (Paclitaxel 250 mg/m²/infusión de 24 horas seguido de cisplatino y G-SCF), comparada con un 55% entre los pacientes que recibieron cisplatino/etopósido. La fiebre fue frecuente (12 % de todos los ciclos de tratamiento). Se registraron episodios infecciosos en el 30% de todos los pacientes y en el 9% de todos los ciclos de tratamiento; estos episodios fueron fatales en el 1% de todos los pacientes e incluyeron casos de sepsis, neumonía y peritonitis. En el estudio de Fase 3 sobre segunda línea de tratamiento del cáncer de ovario se informaron episodios infecciosos en el 20% y en el 26% de las pacientes tratadas con una dosis de 135 mg/m² o 175 mg/m², en forma de infusión de 3 horas de duración, respectivamente. Las complicaciones infecciosas más comúnmente informadas del tracto respiratorio superior. En la población de pacientes inmunosuprimidos con enfermedad avanzada por HIV y sarcoma de Kaposi relacionado con el sida de bajo riesgo, el 61% de los pacientes informó al menos una infección oportunista. Se recomienda una terapia de soporte, por ejemplo con G-CSF, en los pacientes que hubieran experimentado neutropenia severa. El 20% de los pacientes presentó una caída del recuento de plaquetas por debajo de 100.000 cel/mm³ por lo menos una vez durante el tratamiento, el 7% tuvo un recuento de plaquetas <50.000 cel/mm³ en el peor nadir. Se reportaron episodios hemorrágicos en el 4% de los pacientes de todos los ciclos de tratamiento y en el 14% del total de los pacientes, pero la mayoría de los episodios hemorrágicos fueron localizados y la frecuencia de los mismos no estuvo relacionada con la dosis o el régimen de la administración. Se observó anemia (Hb<11g/dl) en el 78% de los pacientes y fue severa (Hb<8 g/dl) en el 16% de los casos. No se observó una relación consistente entre la dosis o el régimen y la frecuencia de la anemia. Entre los pacientes con niveles basales normales de hemoglobina, el 69% se

tomó anémico durante el estudio pero sólo el 7% tuvo anemia severa. Fue necesario hacer transfusiones de glóbulos rojos en el 25% de los pacientes y en el 12% de los pacientes con niveles basales normales de hemoglobina.

Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes recibieron medicación previa antes del tratamiento con Paclitaxel. La frecuencia y la severidad de las RHS no se vieron afectadas por la dosis o por el régimen de administración de Paclitaxel. En el estudio de fase 3 sobre segunda línea de tratamiento del carcinoma de ovario, la infusión de 3 horas de duración no estuvo asociada a un mayor aumento de las RHS respecto de la infusión de 24 horas de duración. Se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 20% de todos los ciclos de tratamiento y en el 41% de todos los pacientes. Estas reacciones fueron severas en menos del 2% de los pacientes y en el 1% de los ciclos de tratamiento. No se observaron reacciones severas después del ciclo 3 y los síntomas severos generalmente se produjeron durante la primera hora de la infusión de Paclitaxel. Los síntomas más comúnmente observados durante estas reacciones severas fueron disnea, acaloramiento, dolor de pecho y taquicardia. Las reacciones de hipersensibilidad menores fueron principalmente acaloramiento (28%), rash (12%), hipotensión (4%), disnea (2%), taquicardia (2%) e hipertensión (1%). La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad se mantuvo relativamente estable durante todo el período de tratamiento. Se han recibido escasos informes de casos de escalofríos y dolor de espalda asociados a reacciones de hipersensibilidad como parte del control continuo de la seguridad de Paclitaxel.

Reacciones Cardiovasculares

Se produjo hipotensión durante las 3 primeras horas de infusión en el 12% de todos los pacientes y en el 3% de todos los ciclos de tratamiento administrados. Se observó bradicardia durante las 3 primeras horas de infusión en el 3% de todos los pacientes y en el 1% de todos los ciclos de tratamiento. En el estudio de fase 3 sobre segunda línea de tratamiento del carcinoma de ovario, ni la dosis ni el régimen tuvieron efecto alguno sobre la frecuencia de hipotensión y bradicardia. Estos cambios en los signos vitales casi nunca provocaron síntomas y no requirieron tratamiento específico ni suspender el tratamiento. La frecuencia de hipotensión y bradicardia no se vio influenciada por el tratamiento previo con antraciclinas. Se registraron eventos cardiovasculares significativos posiblemente relacionados con el tratamiento con Paclitaxel como único agente en aproximadamente el 1% de todos los pacientes. Estos eventos incluyeron casos de síncope, anomalías del ritmo, hipertensión y trombosis venosa. Uno de los pacientes con síncope tratado con 175 mg/m² de Paclitaxel en forma de infusión de 24 horas de duración tuvo hipotensión progresiva y murió. Entre las arritmias se incluyeron taquicardia ventricular asintomática, bigeminia y bloqueo AV completo que requirió la colocación de un marcapasos. Entre los pacientes con CPCNP tratados con Paclitaxel en combinación con cisplatino en el estudio de Fase 3, se observaron eventos cardiovasculares de significación en el 12-13%. Este aparente aumento de los eventos cardiovasculares posiblemente se deba a un aumento de los factores de riesgo cardiovascular que tienen los pacientes con cáncer de pulmón. Las anomalías electro cardiográficas durante el estudio generalmente no provocaron síntomas, no fueron limitantes de la dosis y no requirieron intervención. Se observaron anomalías electro cardiográficas en el 23% de todos los pacientes. Entre los pacientes que tenían un ECG normal antes de ingresar al estudio, el 14% tuvo un trazado anormal durante el estudio.

Las modificaciones electro cardiográficas más frecuentemente informadas fueron anomalías de re polarización no específicas, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal y latidos prematuros. Entre los pacientes con ECG normal en condición basal, el tratamiento previo con antraciclinas no afectó la frecuencia de las anomalías ECG. Raramente se han informado casos de infarto de miocardio. Típicamente se han

informado casos de insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes que habían recibido otro tipo de quimioterapia, especialmente con antraciclinas. Se recibieron escasos informes de fibrilación auricular y taquicardia supra ventricular como parte del control continuo de la seguridad de Paclitaxel.

Reacciones Respiratorias

Se han recibido escasos informes de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y embolia pulmonar como parte del control continuo de la seguridad de Paclitaxel. Se han recibido escasos informes de neumonitis por radiación en pacientes concurrentemente sometidos a radioterapia.

Reacciones Neurológicas

La evaluación de la toxicidad neurológica se realizó de manera diferente en los estudios, según surge de los datos informados en cada estudio en particular. Además, la frecuencia y la severidad de las manifestaciones neurológicas estuvo influenciada por el tratamiento previo y/o concomitante con agentes neurotóxicos. En general, la frecuencia y la severidad de las manifestaciones neurológicas fueron dependientes de la dosis en los pacientes que recibieron PACLITAXEL como único agente. Se observó neuropatía periférica en el 60% de todos los pacientes (3% severa) y en el 52% (2% severa) de los pacientes que no tenían neuropatía preexistente. La frecuencia de neuropatía periférica aumentó con la acumulación de dosis. Se observaron síntomas neurológicos en el 27% de los pacientes después del primer ciclo de tratamiento y en el 34-51% de los pacientes entre el 2º y el 10º ciclo de tratamiento. La neuropatía periférica fue la causa de interrupción del tratamiento con Paclitaxel en el 1% de todos los pacientes. Los síntomas sensoriales normalmente mejoraron o se resolvieron al cabo de algunos meses de la interrupción del tratamiento con Paclitaxel. Las neuropatías preexistentes como consecuencia de tratamientos previos no son una contraindicación para el tratamiento con Paclitaxel. En el estudio Intergroup sobre primera línea de tratamiento del carcinoma de ovario, la neurotoxicidad incluyó casos de eventos neuromotores y neurosensoriales. El régimen de PACLITAXEL 175 mg/m² administrado en forma de infusión de 3 horas de duración más cisplatino 75 mg/m² produjo una mayor incidencia y una mayor severidad de la neurotoxicidad que el régimen de ciclofosfamida y cisplatino, 87% (21% severa) contra 52% (2% severa), respectivamente. No puede determinarse con precisión la duración de la neurotoxicidad de grado III o IV registrada en el estudio Intergroup ya que no se recogieron las fechas de resolución de los eventos adversos en los formularios de informe de casos de este estudio y sólo se contaba con documentación de seguimiento completa sobre una minoría de pacientes. En el estudio GOG sobre primera línea de tratamiento del carcinoma de ovario se informó la toxicidad en función de la neuropatía periférica. El régimen de Paclitaxel 135 mg/m² administrado en forma de infusión de 24 horas de duración más cisplatino 75 mg/m² produjo una incidencia de neurotoxicidad similar a la del régimen de ciclofosfamida más cisplatino, 25% (3% severa) y 20% (0% severa), respectivamente. La comparación de la neurotoxicidad entre los estudios Intergroup y GOG sugiere que cuando se administra Paclitaxel en combinación con cisplatino 75 mg/m², la incidencia de neurotoxicidad severa es más común con la dosis de 175 mg/m² de Paclitaxel administrado en infusión de 3 horas de duración (21%) que con la dosis de 135 mg/m² administrada en infusión de 24 horas (3%). En los pacientes con CPCNP, la administración de Paclitaxel seguido de cisplatino provocó una incidencia de neurotoxicidad severa mayor que la que se observó en las pacientes con cáncer de ovario o mama tratadas con Paclitaxel como único agente. Se observaron síntomas neurosensoriales severos en el 13% de los pacientes con CPCNP tratados con Paclitaxel 135 mg/m² en forma de infusión de 24 horas de duración seguido de cisplatino 75 mg/m² y en el 8% de los pacientes con CPCNP tratados con cisplatino/etopósido. Salvo en cuanto respecta a la neuropatía periférica, los eventos neurológicos serios como consecuencia de la administración de Paclitaxel fueron raros (<1%) e incluyeron casos de

crisis de Grand mal, síncope, ataxia y neuroencefalopatía. Raramente se han informado casos de neuropatía autónoma con íleo paralítico como parte del control continuo de la seguridad de Paclitaxel. También se han informado casos de trastornos del nervio óptico y/o de la visión (escotomata centelleante), particularmente en pacientes que han recibido dosis mayores a las recomendadas. Estos efectos generalmente fueron reversibles. Sin embargo, los raros casos citados en la literatura de potenciales alteraciones visuales, sugieren daño permanente del nervio óptico. También se han recibido informes de ototoxicidad (pérdida de audición y tinnitus) posteriores a la comercialización.

Artralgia/Mialgia

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

Reacciones Hepáticas

No se observó relación alguna entre las anomalías de la función hepática basal normal, se observaron aumentos en los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST (SGOT) en el 7%, 22 % y 19% de los mismos, respectivamente. La exposición prolongada a Paclitaxel no estuvo asociada a toxicidad hepática acumulativa. Se han recibido algunos informes poco frecuentes de casos de necrosis hepática o encefalopatía hepática con resultado fatal, como parte del control continuo de la seguridad de Paclitaxel.

Reacciones Renales

Entre los pacientes con Sarcoma de Kaposi tratados con Paclitaxel, cinco tuvieron toxicidad renal de severidad grado III o IV. Un paciente con sospecha de neuropatía por HIV de severidad grado IV tuvo que interrumpir el tratamiento. Los otros cuatro pacientes tenían insuficiencia renal con aumento reversible de la creatinina sérica.

Reacciones Gastrointestinales

(GI): el 52%, 38% y 31% de todos los pacientes informaron náuseas/vómitos, diarrea y mucositis, respectivamente. Estas manifestaciones generalmente fueron de leves a moderadas. La mucositis fue dependiente del régimen y resultó más frecuente con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas de duración. En los pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el sida de bajo riesgo, se informaron náuseas/vómitos, diarrea y mucositis en el 69%, 79% y 28% de los mismos, respectivamente. Un tercio de los pacientes con sarcoma de Kaposi refirió tener diarrea antes del comienzo del estudio. En los estudios de fase 3 sobre primera línea de tratamiento del carcinoma de ovario, la incidencia de náuseas y vómitos entre los pacientes tratados con Paclitaxel en combinación con cisplatino resultó ser mayor comprada con la base de datos correspondientes al tratamiento del carcinoma de ovario y mama con Paclitaxel como único agente. Además, la diarrea en sus diferentes grados fue informada con mayor frecuencia que en el brazo de control aunque no hubo diferencia entre estos estudios respecto de los casos de diarrea severa. Hubo raros informes de obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica y deshidratación como parte del control continuo de la seguridad de Paclitaxel. Los informes de enterocolitis neutropénica (tiflitis) fueron raros, a pesar de la coadministración de G-CSF, en los pacientes tratados con Paclitaxel como único agente y en combinación con otros agentes quimioterápicos.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NOMBRE: [illegible]
CARGO: [illegible]

Reacción en el sitio de aplicación de la inyección

Las reacciones en el sitio de inyección, incluidas las reacciones secundarias a extravasación, generalmente fueron leves y se presentaron en forma de eritema, sensibilidad y decoloración cutánea o inflamación en el sitio de inyección. Estas reacciones fueron más frecuentes con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas de duración. Raramente se ha informado la recurrencia de las reacciones cutáneas en el sitio de una extravasación anterior después de la administración de Paclitaxel en un sitio diferente. Raramente se han informado casos de eventos más severos tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación cutánea, necrosis y fibrosis como parte de la supervisión continua de la seguridad de Paclitaxel. En algunos casos, la manifestación de la reacción en el sitio de inyección se produjo durante una infusión prolongada o bien entre semana y diez días después de la misma. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para las reacciones producidas por la extravasación. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorear el sitio de inyección para determinar toda posible infiltración durante la administración de la droga.

Otros eventos clínicos

Se observó alopecia en casi todos (87%) de los pacientes. Se han observado alteraciones cutáneas transitorias debido a reacciones de hipersensibilidad relacionadas con Paclitaxel pero no hubo otras toxicidades cutáneas significativamente asociadas a la administración de Paclitaxel. Los cambios en las uñas (cambios en la pigmentación o decoloración del lecho de la uña) fueron poco frecuentes (2%). El 21% de todos los pacientes informó edema (17% de los cuales no tenía edema basal), sólo el 1% tuvo edema severo y ninguno de estos pacientes debió suspender el tratamiento. El edema generalmente fue focal y estuvo relacionado con la enfermedad. Se observó edema en 5% de todos los ciclos de tratamiento de los pacientes con condición basal normal y no aumentó a lo largo del estudio. Raramente se han informado casos de anomalías cutáneas relacionadas con la radiación o rash maculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, como parte del seguimiento continuo de la seguridad de Paclitaxel. Se han recibido informes de casos de astenia y malestar general como parte del control continuo de la seguridad de Paclitaxel. En el estudio de fase 3 con Paclitaxel 135 mg/m² durante 24 horas en combinación con cisplatino como primera línea de tratamiento del cáncer de ovario, el 17% de los pacientes informó atenia, porcentaje significativamente mayor que la incidencia del 10% observada en el brazo de control tratado con ciclofosfamida/cisplatino.

Exposición accidental

Se han informado disnea, dolor de pecho, ardor de ojos, dolor de garganta y náuseas como consecuencia de la inhalación de Paclitaxel. Se han informado casos de enrojecimiento y ardor después de la exposición tópica al producto.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce antídoto para la sobredosis de Paclitaxel. La complicación primaria de la sobredosificación consiste en supresión de la médula ósea, neuropatía periférica y mucositis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655
Hospital Dr. A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

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

PRESENTACIONES

Paclitaxel Kemex 30 mg solución Inyectable Envase conteniendo un 1 Frasco ampolla
Paclitaxel Kemex 100 mg solución Inyectable Envase conteniendo un 1 Frasco ampolla
Paclitaxel Kemex 150 mg solución Inyectable Envase conteniendo un 1 Frasco ampolla
Paclitaxel Kemex 300 mg solución Inyectable Envase conteniendo un 1 Frasco ampolla

**CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C
EN SU ENVASE ORIGINAL**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° 50237

Elaborado en: Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Revisión: 09-2013

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M. 1071
DIRECCIÓN TÉCNICA

PROYECTO DE ROTULO

PACLITAXEL KEMEX

PACLITAXEL 150 mg

SOLUCION INYECTABLE – IV

Venta bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Paclitaxel Kemex 150 mg Solución Inyectable
Cada Frasco ampolla contiene:

Paclitaxel	150,0 mg
Aceite de Castor Polioxetilado	13,175 g
Alcohol Absoluto c.s.p	25,0 ml

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

**CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C
EN SU ENVASE ORIGINAL**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción
médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 50237

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Tel 54-11-4138-100

www.kemexlab.com

Elaborado en: Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Laboratorio KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
DIRECTORA TÉCNICA



Prospecto: información para el Paciente

Paclitaxel Kemex Paclitaxel SOLUCION INYECTABLE – IV

6548

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, y/o farmacéutico o enfermero
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Paclitaxel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Paclitaxel
3. Cómo tomar Paclitaxel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Paclitaxel
6. Contenido del envase e información adicional

1. Que es Paclitaxel y para que se utiliza

Se lo utiliza para el tratamiento de cáncer de ovario en combinación con platino. Segunda línea de cáncer de ovario y tratamiento en cáncer de mama avanzado o metastático en combinación con trastuzumab en pacientes con sobreexpresión del receptor HER-2 +++ determinado por inmuno histoquímica en los cuales el tratamiento con antraciclinas no es conveniente.

Asimismo también se lo utiliza en pacientes con cáncer de mama metastásico y/o en pacientes con recaídas dentro de los 6 meses a la quimioterapia adyuvante (dentro de la terapia previa debe haberse incluido antraciclinas, salvo que estuviera clínicamente contraindicado). Paclitaxel en combinación con Cisplatino está indicado en primera línea de tratamiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Segunda línea de tratamiento en sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama ganglios axilares positivos, administrado secuencialmente a una combinación de quimioterapia estándar con doxorubicina. Durante los estudios clínicos se observó un efecto favorable global sobre el período libre de enfermedad y la supervivencia del total de la población de pacientes con tumores receptor positivo y receptor negativo, pero el beneficio ha sido específicamente demostrado con la información disponible (promedio de seguimiento 30 meses) únicamente en la población con tumores con receptores de estrógenos y progesterona negativos.

2. Antes de Usar Paclitaxel

No use Paclitaxel

- Si Ud. es alérgico a paclitaxel o a cualquiera de los demás componentes, especialmente al aceite de ricino polioxielilado.
- Si Ud. está embarazada o en período de lactancia.
- Si Ud. tiene datos anormales en sus análisis de sangre.
- Si sufre infecciones graves e incontroladas.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la utilización de este tipo de tratamientos.

Es muy importante que visite a su médico con regularidad para que compruebe la evolución de su enfermedad. La disminución del número de glóbulos blancos o la aparición de anemia supondrán la necesidad de modificar la dosis del medicamento.

Pueden aparecer reacciones alérgicas, y para prevenirlas, previamente a Paclitaxel, se le administrará unos medicamentos. Estas reacciones alérgicas están caracterizadas por dificultad en la respiración, bajada de tensión, hinchazón de las vías respiratorias superiores y picor generalizado. Aunque los pacientes están tratados con medicación adecuada para combatir la alergia, en el caso de reacciones graves, la perfusión de Paclitaxel deberá interrumpirse de inmediato, iniciándose tratamiento adecuado a sus síntomas y Ud. no debe ser expuesto de nuevo al fármaco.

En raras ocasiones se han comunicado anomalías graves de tipo cardíaco. Si Ud. desarrollara alteraciones significativas en su función cardíaca durante la administración de Paclitaxel (alteraciones en la tensión arterial y el ritmo cardíaco) su médico deberá controlar sus constantes vitales, especialmente durante la primera hora de perfusión de Paclitaxel y administrarle el tratamiento adecuado. Cuando Paclitaxel se utiliza en combinación con doxorrubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial de cáncer de mama metastásico, debe prestarse atención a la monitorización de la función cardíaca. Aunque la aparición de alteraciones de los nervios periféricos es frecuente (entumecimiento persistente, hormigueo o dolor en los pies y/o manos), el desarrollo de síntomas graves no es habitual.

No se recomienda la administración de Paclitaxel en pacientes que padecen enfermedades hepáticas.

Se debe evitar la administración intrarterial de Paclitaxel, ya que pueden producirse reacciones graves en los tejidos.

En los casos en que Ud. sea tratado con antibióticos y Paclitaxel, puede aparecer una colitis denominada colitis pseudomembranosa, en cuyo caso debe consultar con su médico para que tome las medidas

adecuadas. Si se combina Paclitaxel con radioterapia, puede contribuir a la aparición de alteraciones en los pulmones.



6548

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Paclitaxel puede causar daño al feto, por lo que está contraindicado durante el embarazo. Debe evitarse el embarazo durante el tratamiento con Paclitaxel. En caso de quedar embarazada, debe informar a su médico de inmediato.

Los pacientes masculinos o femeninos en edad de procrear y/o sus parejas deben utilizar medidas anticonceptivas durante y después de 6 meses de terminado el tratamiento.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia. Ésta deberá interrumpirse durante el tratamiento.

Niños

Paclitaxel no debe ser administrado a niños.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Toma de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los que su médico no le ha recetado.

El aclaramiento de paclitaxel no se altera con la ingesta de cimetidina pero se reduce en aquellos pacientes tratados simultáneamente con nelfinavir y ritonavir. Se deberá tener precaución durante la administración de paclitaxel en pacientes tratados con inhibidores de proteasas.

Cuando se administra Paclitaxel con cisplatino, la administración de Paclitaxel debe hacerse antes que cisplatino para evitar el aumento de toxicidad y el descenso en el aclaramiento de paclitaxel.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
C.M. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

En los regímenes con doxorrubicina, Paclitaxel debe administrarse 24 horas después de la doxorrubicina para no interferir en la eliminación de la misma.

3. Como usar Paclitaxel

Su médico determinará la dosis diaria de Paclitaxel en función de la superficie corporal y la dosificación estará sujeta a los cambios que el médico considere oportunos.

Si Ud. recibe más PACLITAXEL del que debiera:

Si usted cree que ha recibido más Paclitaxel del que debe, consulte inmediatamente a su médico o acuda al Hospital más cercano.

En un caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte al Servicio de Información Toxicológica

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

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

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655

Hospital Dr. A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

No existe un antídoto conocido para la sobredosificación por Paclitaxel. Cabe esperar que las primeras complicaciones derivadas de la sobredosificación estén relacionadas con la supresión de la actividad de la médula ósea, así como alteraciones de los nervios periféricos e inflamación de las mucosas.

4. Posibles Efectos Adversos

Al igual que todos los medicamentos, Paclitaxel puede tener efectos adversos.

El efecto indeseable más frecuente es la alteración del funcionamiento de la médula ósea (disminución del número de glóbulos blancos y plaquetas), anemia (disminución del número de glóbulos rojos). Es frecuente la aparición de dolor de las articulaciones y los músculos, sensación de hormigueo y adormecimiento en piernas y/o brazos.

Son poco frecuentes las reacciones alérgicas y se manifiestan por dificultad en la respiración, bajada de tensión, hinchazón de las vías respiratorias superiores y picor generalizado.

Es frecuente que se produzcan alteraciones de la tensión arterial y del ritmo cardíaco y otras alteraciones cardíacas. A veces pueden producirse casos de trombosis de las extremidades superiores, aunque con poca frecuencia.

Las reacciones adversas gastrointestinales son generalmente de leves a moderadas y poco frecuentes: náuseas/vómitos, diarrea e inflamación de las mucosas digestivas. Se han descrito algunos casos de alteraciones hepáticas.

Otros efectos secundarios como alteraciones de la vista, se han descrito especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas. Estas reacciones fueron generalmente reversibles. La dificultad para oír es una reacción poco frecuente que puede estar relacionada con las alteraciones nerviosas.

En casi todos los pacientes se observó caída del cabello.

Se han detectado alteraciones leves y transitorias de las uñas y la piel.

En pacientes que reciben concomitantemente radioterapia se ha descrito inflamación del tejido pulmonar. En pacientes a los que se suministra Paclitaxel después de otras terapias se ha detectado además: infección y fiebre.

En el lugar de la inyección puede aparecer edema localizado, dolor, enrojecimiento, endurecimiento y reacciones cutáneas.

Cuando se administra Paclitaxel en combinación con el medicamento trastuzumab suele aumentar la frecuencia de las reacciones adversas.

Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

6548



5 Conservación de Paclitaxel

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
Conservar a Temperatura entre 2°C y 8°C en su envase original



6. Contenido del envase e información adicional

Paclitaxel inyectable debe diluirse antes de la infusión con cloruro de sodio USP para inyección al 0,9%, dextrosa USP para inyección al 5%, dextrosa al 5% y cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 5% en inyección de Ringer para obtener una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml. Las soluciones se mantienen física y químicamente estables durante un máximo de 27 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y en condiciones de iluminación ambiental, por lo tanto la infusión debe ser completada durante este período. Se han informado en raras oportunidades precipitaciones con los regímenes de administración más largos que el régimen recomendado de 3 horas de infusión. Debe evitarse la agitación excesiva, vibraciones o sacudidas ya que pueden inducir la precipitación. El set de infusión debe ser enjuagado cuidadosamente con un diluyente compatible antes de utilizarlo. Los productos para administración parenteral deben ser visualmente inspeccionados para determinar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Una vez preparadas las soluciones pueden presentar un aspecto turbio atribuible al vehículo de la formulación. No se ha observado una pérdida de potencia significativa después de la administración simulada de solución a través de un tubo para administración IV que contenía un filtro (0,22 micrones) en línea.

Manipulación: Como sucede con este tipo de fármacos, Paclitaxel debe manipularse con precaución. Las mujeres embarazadas no deben manipular este producto. Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas. Deberán usar guantes de protección, bata y protección ocular. Preparar preferentemente en cabinas de flujo laminar para citotóxicos.

En caso de contacto, se lavará el área afectada con agua y jabón. Tras la exposición tópica se han descrito hormigueo, sensación de quemazón y enrojecimiento.
En caso de inhalación, se puede producir dificultad en la respiración, dolor torácico, quemazón en la garganta y náuseas.

Los equipos para perfusión deben lavarse profusamente antes de utilizarse.
Para minimizar la exposición del paciente al DEHP que puede formarse por lixiviación del plástico PVC presente en bolsas, equipos de perfusión o demás instrumentos médicos, las soluciones diluidas de Paclitaxel deberán conservarse en envases no-PVC (vidrio, polipropileno), o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse con un equipo de polietileno.

La solución IV de Paclitaxel debe administrarse antes que cisplatino, cuando se utilicen en combinación. Si durante la administración se produce extravasación del líquido, se debe interrumpir la perfusión y aplicar inmediatamente un tratamiento sintomático local.

Eliminación de residuos: Todos los restos de medicamento y elementos utilizados en la preparación y administración, y los que hubieran podido estar en contacto con Paclitaxel, deben cumplir las disposiciones locales referentes al manejo de los productos citotóxicos.

CERTIFICADO N°.....

Paclitaxel Kemex 30 mg solución Inyectable Envase conteniendo un 1 Frasco ampolla
Paclitaxel Kemex 100 mg solución Inyectable Envase conteniendo un 1 Frasco ampolla
Paclitaxel Kemex 150 mg solución Inyectable Envase conteniendo un 1 Frasco ampolla
Paclitaxel Kemex 300 mg solución Inyectable Envase conteniendo un 1 Frasco ampolla

Elaborado en: Laboratorio Kemex S.A. Nazarre 3446 /54
(C1417DXH) CABA
Director Técnico: Natalia Alonso -Farmacéutica



LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.C. 14074
DIRECTORA TÉCNICA