

PACLITAXEL VARIFARMA

Paclitaxel 6 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

PACLITAXEL VARIFARMA solución estéril para inyección contiene por ml:

Paclitaxel 6 mg
Aceite de castor polioxietilado 527 mg
Alcohol absoluto c.s.p 1 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agentes antineoplásicos. Taxanos.
Código ATC: L01CD01

INDICACIONES:

Carcinoma de ovario

En primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, paclitaxel está indicado, en combinación con cisplatino, para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de ovario o con enfermedad residual (>1 cm), tras laparotomía inicial.

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

Carcinoma de mama

En el tratamiento adyuvante, paclitaxel está indicado en pacientes con carcinoma de mama y ganglios positivos, después de haber recibido la combinación de antraciclina y ciclofosfamida (tratamiento AC). El tratamiento adyuvante con paclitaxel debería considerarse como una alternativa a la continuación del tratamiento AC.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, tanto en combinación con una antraciclina en pacientes en los que el tratamiento con antraciclinas está indicado o en combinación con trastuzumab, en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 en el rango 3+ determinado por inmunohistoquímica y en las cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Propiedades Farmacodinámicas).

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

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado

Paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) en pacientes que no son candidatos a cirugía potencialmente curativa y/o radioterapia.

Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA

Paclitaxel está indicado para el tratamiento de los pacientes con Sarcoma de Kaposi (SK) avanzado asociado al SIDA en los cuales ha fracasado una terapia previa con antraciclina liposomal.

Los datos de eficacia que apoyan esta indicación son limitados, en la sección Propiedades Farmacodinámicas se muestra un resumen de los estudios relevantes.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas:

Mecanismo de Acción

Paclitaxel es un agente antimicrotubular que promueve el ensamblaje de los microtúbulos provenientes de los dímeros de la tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización. Dicha estabilidad resulta en la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos, la cual resulta de gran importancia para las funciones celulares de interfase y mitóticas vitales. Asimismo, Paclitaxel induce la formación de grupos anormales o haces de microtúbulos por todo el ciclo celular y múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

Carcinoma de ovario

En primera línea quimioterápica del carcinoma de ovario, la eficacia y seguridad de paclitaxel fue evaluada en 2 estudios controlados y aleatorios (frente al tratamiento con ciclofosfamida 750 mg/m²/cisplatino 75 mg/m²). En un ensayo del intergrupo alrededor de 650 pacientes con carcinoma de ovario primario en estadios IIb-c, III, o IV recibieron un tratamiento máximo de 9 ciclos con paclitaxel (175 mg/m² durante 3 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o en comparación con el régimen control. En un segundo ensayo se evaluó un máximo de 6 ciclos con paclitaxel (135 mg/m² durante 24 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o frente al tratamiento control que incluyó más de 400 pacientes con carcinoma de ovario en estadios III y IV, con enfermedad residual >1 cm después de laparotomía de estadije o con metástasis a distancia. Aunque las dos diferentes posologías de paclitaxel no se han comparado una con otra directamente, en ambos ensayos los pacientes tratados con paclitaxel en combinación con cisplatino tuvieron significativamente un alto porcentaje de respuesta, un mayor tiempo a la progresión y una mayor supervivencia comparada con la terapia estándar. Se observó un incremento de la neurotoxicidad, artralgia/mialgia, pero disminuyó la mielosupresión en los pacientes con carcinoma de ovario avanzado en los que se administró en perfusión de 3 horas paclitaxel/cisplatino en comparación con aquellos pacientes que recibieron ciclofosfamida/cisplatino. El nivel de toxicidad grave fue comparable entre ambos grupos.

Carcinoma de mama

En el estudio de tratamiento adyuvante de carcinoma de mama, 3121 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos fueron tratadas con paclitaxel en tratamiento adyuvante o no se les administró quimioterapia, tras recibir 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida. La mediana del seguimiento fue de 69 meses. En los datos globales, las pacientes tratadas con paclitaxel tuvieron una reducción significativa del 18% de riesgo relativo de recurrencia de la enfermedad en relación con las pacientes que habían recibido solo tratamiento AC (p = 0,0014), y una reducción significativa del 19% en el riesgo de muerte (p = 0,004) en relación con las pacientes que habían recibido solo tratamiento AC.

Los análisis retrospectivos mostraron beneficio en todas las pacientes evaluadas. En las pacientes con receptor hormonal negativo/tumores desconocidos, la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue del 28% (IC 95%: 0,59-0,86). En el subgrupo de pacientes con tumores receptor de hormonas positivo, la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue 9% (IC 95%: 0,78-1,07).

Sin embargo, el diseño del estudio no investigó el efecto de la ampliación de la terapia AC más allá de 4 ciclos. En base solo a este estudio, no puede excluirse que los efectos observados podrían ser debidos parcialmente a la diferencia en la duración de la quimioterapia entre los dos grupos (AC, 4 ciclos; AC + paclitaxel, 8 ciclos). Por lo tanto, el tratamiento adyuvante con paclitaxel deberá considerarse como una alternativa a la ampliación de la terapia AC.

En un segundo estudio clínico más amplio de adyuvancia en pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, con un diseño similar, se aleatorizaron 3060 pacientes que recibieron o no 4 ciclos de paclitaxel a dosis mayores de 225 mg/m² seguidos de 4 ciclos de AC. La mediana del seguimiento fue de 64 meses, las pacientes tratadas con paclitaxel tuvieron una reducción significativa del 17% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad comparado con las que recibieron tratamiento AC solo (p =

0,006); el tratamiento con paclitaxel se asoció con una reducción en el riesgo de muerte del 7% (IC 95%: 0,78-1,12). Los análisis por subgrupos eran favorables al grupo de paclitaxel. En este estudio, las pacientes con tumor receptor hormonal positivo experimentaron una reducción en el riesgo de recurrencia de la enfermedad del 23% (IC: 95%: 0,6-0,92); en el subgrupo de pacientes con tumor receptor hormonal negativo la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue del 10% (IC 95%: 0,7-1,11). La eficacia y seguridad de paclitaxel en primera línea de tratamiento en cáncer de mama metastásico fueron evaluadas en 2 estudios pivotaes de fase III, aleatorios y abiertos.

En el primer estudio, la combinación de doxorubicina en bolo (50 mg/m²) seguido después de 24 horas de paclitaxel (220 mg/m² en perfusión de 3 horas) (AT), fue comparada con el régimen standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²), ambos administrados cada 3 semanas durante 8 ciclos. En este estudio aleatorio, se incluyeron 267 pacientes con cáncer de mama metastásico, que no habían recibido tratamiento quimioterápico previo o solo quimioterapia sin antraciclinas, cuando fueron incluidas en el estudio. Los resultados mostraron una diferencia significativa en el tiempo de progresión para las pacientes que recibieron AT comparado con aquellas que habían recibido FAC (8,2 vs 6,2 meses; p = 0,029). La supervivencia mediana fue en favor de paclitaxel/doxorubicina vs FAC (23,0 vs 18,3 meses; p = 0,004). En el grupo de tratamiento AT y FAC recibieron 44% y 48% respectivamente de quimioterapia continuada, la cual incluía la administración de taxanos en un 7% y 50%, respectivamente.

El índice de respuesta total también fue significativamente mayor en el grupo AT comparada con el grupo FAC (68% vs 55%). Se observaron respuestas completas en el 19% del grupo de pacientes tratadas con paclitaxel/doxorrubicina frente al 8% de las tratadas con FAC. Todos los resultados de eficacia se han confirmado tras una revisión ciega independiente de un comité externo.

En el segundo estudio, la eficacia y seguridad de paclitaxel y trastuzumab en combinación fue evaluado en un análisis planificado de subgrupos (pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas) de otro estudio. La eficacia de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas, no ha sido demostrada. La combinación de trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg y después 2 mg/kg semanal) y paclitaxel (175 mg/m²) en perfusión única (175 mg/m² en perfusión de 3 horas, cada 3 semanas en 188 pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 (2+ o 3+ determinado por inmunohistoquímica) que habían sido tratadas previamente con antraciclinas. Paclitaxel se administró cada 3 semanas durante al menos 6 ciclos, mientras que trastuzumab se administró semanalmente hasta progresión de la enfermedad. El estudio mostró un beneficio significativo para la combinación paclitaxel/trastuzumab en términos de tiempo hasta la progresión (6,9 frente a 3,0 meses), porcentaje de respuesta (41% frente a 17%) y duración de la respuesta (10,5 frente a 4,5 meses) si se compara con paclitaxel solo. La toxicidad más significativa observada con la combinación paclitaxel/trastuzumab fue la disfunción cardíaca (ver REACCIONES ADVERSAS).

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado

En el tratamiento del CPNM avanzado, la combinación de paclitaxel 175 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² se ha evaluado en dos ensayos en Fase III (367 pacientes en los regímenes con paclitaxel). Ambos fueron estudios aleatorios, en uno de ellos el tratamiento de referencia fue cisplatino 100 mg/m² y en el otro fue tenipósido 100 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² (incluyendo 367 pacientes). Los resultados en ambos estudios fueron similares. En cuanto a los resultados de mortalidad, no hubo diferencia significativa entre el régimen con paclitaxel y los de referencia (tiempos medianos de supervivencia de 8,1 y 9,5 meses en los regímenes con paclitaxel, y 8,6 y 9,9 meses en los de referencia). De forma similar, para la supervivencia libre de enfermedad no se observó una diferencia significativa entre los tratamientos. Hubo un beneficio significati-vo en términos de tasa de respuesta clínica. Los resultados de calidad de vida sugieren un beneficio para los regímenes que incluyen paclitaxel en cuanto a la pérdida del apetito y una clara evidencia de inferioridad de estos en cuanto a la neuropatía periférica (p <0,008).

Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA

La eficacia y la inocuidad de paclitaxel fueron analizadas en un estudio único no comparativo con 107 pacientes que presentaban SK diseminado y que habían recibido un tratamiento con quimioterapia sistémica. De los 107 pacientes, 63 se consideraron como resistentes a los liposomas de antraciclina. Este subgrupo sirve de población de referencia en materia de eficacia. La tasa global de éxito (remisión total o parcial) fue de un 57% (IC: 44 - 70%) después de 15 ciclos de tratamiento en los pacientes resistentes a los liposomas de antraciclina. Más de la mitad de las remisiones eran visibles después de los 3 primeros ciclos. Entre los pacientes resistentes a los liposomas de antraciclina, las tasas de remisión eran comparables, entre los pacientes que nunca habían tomado inhibidores de proteasas (55,6%) y los que habían tomado al menos 2 meses antes del tratamiento por paclitaxel (60,9%). La mediana de tiempo tras el cual hubo progresión en la población de referencia fue de 468 días (IC 95%: 257-NC). La supervivencia mediana para el paclitaxel no pudo determinarse, pero la duración fue de 617 días para el 95% de la población investigada.

FARMACOCINETICA:

Después de su administración intravenosa, paclitaxel presenta una disminución bifásica de sus concentraciones plasmáticas. La farmacocinética de paclitaxel se determinó con dosis de 135 y 175 mg/m² en perfusiones continuas de 3 y 24 horas. El valor medio estimado de la vida media terminal osciló de 3,0 a 52,7 horas, y el valor medio del aclaramiento corporal total, de acuerdo con un modelo no compartimental, osciló de 11,6 a 24,0 l/h/m²; el aclaramiento corporal total pareció disminuir a concentraciones plasmáticas elevadas de paclitaxel. El volumen medio de distribución en estado de equilibrio osciló en un rango de 198 a 688 l/m², indicando la presencia de una distribución extravascular importante y/o fijación tisular. Con la perfusión de 3 horas, el incremento de dosis presenta una farmacocinética no lineal. El incremento del 30% de la dosis de 135 mg/m² a 175 mg/m² produjo un aumento de los valores de C_{max} y AUC_{0-∞} del 75% y del 81%, respectivamente.

La variabilidad interindividual en la exposición sistémica a paclitaxel fue mínima. No hubo evidencia de acumulación de paclitaxel con la administración de varios ciclos de tratamiento.

En estudios *in vitro*, paclitaxel se fijó en un 89 - 98% a proteínas plasmáticas en humanos. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectó a unión de paclitaxel a proteínas plasmáticas. La distribución y metabolismo de paclitaxel en el ser humano no ha sido totalmente establecida. Los valores medios de la recuperación urinaria del fármaco no modificado se han estimado entre 1,3 a 12,6% de la dosis administrada, indicando la presencia de un aclaramiento no renal importante. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar pueden ser el mecanismo principal de eliminación de paclitaxel. Paclitaxel se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P450. Después de la administración de paclitaxel radiomarcado, una media del 26, 2 y 6% de la radiactividad fue excretada en las heces en forma de 6α-hidroxi-paclitaxel, 3'-p-hidroxi-paclitaxel y 6α-3'-p-dihidroxi-paclitaxel, respectivamente. La formación de estos metabolitos hidroxilados está catalizada por CYP2C8, -3A4 y ambos, -2C8 y -3A4, respectivamente. No se ha estudiado formalmente el efecto de la alteración hepática o renal sobre distribución de paclitaxel tras perfusión continua de 3 horas. Los parámetros farmacocinéticos de un paciente sometido a hemodialisis al que se administró paclitaxel 135 mg/m² en perfusión de 3 horas, se mantuvieron en el rango definido para los

pacientes no dializados.

Después de una dosis intravenosa de 100 mg/m², administrada en forma de perfusión durante 3 horas a 19 pacientes con SK, la C_{max} fue 1,530 ng/ml (rango 761 -2,860 ng/ml) y la AUC media fue 5,619 ng.lh/ml (rango 2,609 - 9,428 ng.h/ml). El aclaramiento fue 20,6 l/h/m² (rango 11-38) y el volumen de distribución fue 291 l/m² (rango 121-636). El promedio de la vida media de eliminación terminal fue de 23,7 horas (rango 12-33).

En ensayos clínicos en los que se administraron concomitantemente paclitaxel y doxorubicina aumentaron la distribución y la eliminación tanto de doxorubicina como de sus metabolitos. Cuando se administró paclitaxel inmediatamente después de doxorubicina, la exposición plasmática total a doxorubicina fue un 30% mayor que cuando se espacian ambos fármacos durante un intervalo de 24 horas.

Para el uso de paclitaxel en combinación con otras terapias, por favor consulte el prospecto de cisplatino, doxorubicina o trastuzumab, con el fin de obtener información sobre el uso de estos medicamentos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Paclitaxel debería ser administrado bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

Posología

Premedicación:

Para prevenir reacciones de hipersensibilidad graves, antes de la administración de Paclitaxel, todos los pacientes deberán recibir una premedicación con corticosteroides y antihistamínicos, por ejemplo:

Medicamento	Dosis	Administración previa a Paclitaxel
Dexametasona	20 mg oral* o IV**	Oral: Aprox.12 y 6 horas IV: 30-60 min
Difenhidramina***	50 mg IV	30 a 60 min

* 8-20 mg para pacientes SK

** intravenosa

*** o un antihistamínico equivalente, p.ej., clorfeniramina 10 mg IV, administrado 30 a 60 minutos antes que paclitaxel.

Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda controlar el lugar de la perfusión por la posible infiltración durante la administración.

Tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer ovárico

Aunque se están estudiando otras pautas de dosificación, se recomienda un régimen de combinación de paclitaxel y cisplatino.

De acuerdo con la duración de la perfusión, se recomiendan las siguientes dosis: 175 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de una dosis de 75 mg/m² de cisplatino cada 3 semanas o 135 mg/m² de paclitaxel, en una perfusión intravenosa de 24 horas, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

Tratamiento de segunda línea del carcinoma de ovario

Se recomienda administrar paclitaxel en una dosis de 175 mg/m² por vía intravenosa en un periodo de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre cada ciclo.

Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² administrado durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos, durante 4 ciclos, y a continuación del tratamiento AC.

Primera línea de quimioterapia de carcinoma de mama

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina (50 mg/m²), debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de paclitaxel es de 220 mg/m² administrados por vía intravenosa durante un periodo de tres horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades Farmacodinámicas).

Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² administrados por vía intravenosa durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). La perfusión de paclitaxel puede comenzar al día siguiente de la dosis de inicio de trastuzumab o inmediatamente después de las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada. (para una posología más detallada, ver el prospecto de trastuzumab).

Segunda línea de quimioterapia de carcinoma de mama

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² administrados durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento del CPNM avanzado

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

Tratamiento de SK vinculado al SIDA

La dosis recomendada de paclitaxel es de 100 mg/m², administrada en una perfusión intravenosa de 3 horas, cada 2 semanas.

Ajuste de la dosis:

Las dosis posteriores de paclitaxel deben ser ajustadas según la tolerancia de cada paciente.

Paclitaxel no debe administrarse nuevamente hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥1500/mm³ (≥1000/mm³ para pacientes SK) y el número de plaquetas sea ≥100.000/mm³ (≥75.000/mm³ para pacientes SK) (ver sección CONTRAINDICACIONES).

En aquellos pacientes que presenten neutropenia severa (< 500 mm³ durante ≥7 días) o neuropatía periférica severa las dosis deben reducirse un 20% (25% en pacientes SK) en los ciclos siguientes (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La incidencia de la neurotoxicidad y la severidad de la neutropenia aumentan con la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración hepática

Los datos disponibles no son adecuados como para recomendar una modificación de la dosis en los pacientes con alteración hepática moderada o medianamente severa (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y FARMACOCINETICA). Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de paclitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años.

Modo de administración

Manipulación

Paclitaxel es una droga anticancerígena citotóxica y, en tal sentido, tal como sucede con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe manipularse con cuidado. Las diluciones se llevarán a cabo en condiciones de asepsia por personal experimentado y en un área específica. Deberán usarse guantes y protección ocular. Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas.

Las mujeres embarazadas deben evitar el contacto con citostáticos.

En caso de contacto con la piel, se debe lavar el área afectada con agua y jabón. Con posterioridad a la exposición tóxica se observaron efectos adversos tales como acantestias, ardor y enrojecimiento. En caso de contacto con mucosas, estas deben lavarse con abundante cantidad de agua. Luego de la inhalación del producto, se reportaron casos de disnea, dolor de pecho, ardor en los ojos, dolor de garganta y náusea.

Si los viales cerrados se refrigeran puede formarse un precipitado que se redissuelve agitándolo ligeramente cuando se alcanza la temperatura ambiente. Esto no afecta a la calidad del producto. Si la solución permanece turbia o si queda un precipitado insoluble, debe desecharse el vial.

Incompatibilidades

El ricinoleato de macrogolglicerol (aceite de castor o ricino polioxietilado) puede actuar sobre los envases plásticos de cloruro de polivinilo (PVC) y lixiviar DEHP [di-(2-etilhexil) ftalato], aumentando con la concentración y el tiempo de exposición. Por tanto, en la preparación, conservación y administración de paclitaxel deben utilizarse equipos que no contengan plástico PVC.

Preparación para la administración intravenosa:

Paclitaxel debe ser diluido con anterioridad a la infusión. Paclitaxel debería ser diluido en una inyección con cloruro de Sodio al 0,9%, o solución de dextrosa 5%, o mezcla de dextrosa 5% y solución salina 0,9%, o solución Ringer para inyección con dextrosa 5% hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

Una vez diluida, la solución preparada es para un único uso.

Conservación de las soluciones preparadas para la perfusión:

Estas soluciones permanecen física y químicamente estables durante 27 horas, si son conservadas a una temperatura ambiente (alrededor de 25°C) y con las condiciones luminosas del medio. Los productos correspondientes a estas drogas parenterales deberían inspeccionarse visualmente para verificar la presencia de partículas extrañas o de decoloración, antes de la administración siempre que el envase y la solución así lo permitan.

Al prepararlas, las soluciones pueden presentar un ligero aspecto turbio atribuible al vehículo de la formulación. Paclitaxel debe administrarse con un aparato de perfusión adecuado provisto de una membrana microporosa filtrante, con poros ≤0,22 µm. No se han observado pérdidas de potencia relevantes tras la liberación simulada de la solución a través de equipos para perfusión IV provistos de filtro en serie.

Se han comunicado casos aislados de precipitación durante las perfusiones de paclitaxel, generalmente hacia el final del período de perfusión de 24 horas. Aunque no se ha establecido la causa de esta precipitación, probablemente está ligada a la sobresaturación de la solución diluida. Para reducir el riesgo de precipitación, paclitaxel debe administrarse tan pronto como sea posible una vez realizada la dilución, y deben evitarse la excesiva agitación, vibración o sacudidas. Los equipos para perfusión deben lavarse profusamente antes de utilizarse. Durante la perfusión debe examinarse con regularidad el aspecto de la solución y, en caso de observarse precipitación, la perfusión debe interrumpirse.

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 utilización de los modelos de filtros que tienen incorporado un tubo corto de salida/entrada de plástico PVC, no tiene mayor importancia porque la cantidad de DEHP que pueda liberarse no es significativa.

Eliminación

Todos los 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.

CONTRAINDICACIONES:

•Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a Paclitaxel o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula cuali-cuantitativa.

•Pacientes con un recuento basal de neutrófilos <1.500 células/mm³ (<1000/mm³ en pacientes con SK) o plaquetas <100.000/mm³ (<75.000/mm³ en pacientes con SK).

•Durante el embarazo y lactancia.

•Pacientes con SK que sufren infecciones concurrentes, graves e incontroladas.

ADVERTENCIAS

Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la utilización de agentes quimioterapéuticos. Teniendo en cuenta que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad significativas, es necesario disponer de los medios adecuados para tratarlas. Debido a la posibilidad de extravasación, se aconseja controlar el lugar de la perfusión por la posible infiltración durante la administración del medicamento.

Todos los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides y difenhidramina (Ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Paclitaxel debe administrarse previamente a cisplatino cuando se utilice en combinación (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Reacciones de hipersensibilidad significativas

Se caracterizaron por disnea e hipotensión que requirieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada; se presentaron en <1% de los pacientes que recibieron paclitaxel tras una premedicación adecuada. Se han notificado casos raros de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo acontecimientos muy raros de reacciones anafilácticas con desenlace fatal. Estas reacciones probablemente estén mediadas por histamina. En caso de reacciones de hipersensibilidad grave, la perfusión de paclitaxel deberá interrumpirse de inmediato, iniciarse tratamiento sintomático y el paciente no deberá ser expuesto de nuevo al fármaco. El ricinoleato de macrogolglicerol (aceite de castor polioxietilado), un excipiente de este medicamento puede causar estas reacciones alérgicas graves.

Mielosupresión

La mielosupresión, principalmente neutropenia, es la toxicidad limitante de dosis. El número mínimo de neutrófilos se presentó en una mediana de 11 días. Durante el tratamiento deberá realizarse un monitoreo frecuente del recuento de células sanguíneas. Los pacientes no deben continuar con el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥1500 células/mm³ (≥ 1000/mm³ en pacientes con SK) y el de plaquetas sea ≥100.000 células/mm³. (≥75.000/mm³ en pacientes con SK). En el estudio clínico SK, la mayoría de los pacientes recibieron factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF) (ver sección POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y CONTRAINDICACIONES).

Anomalías graves de la conducción cardíaca

Se han comunicado en raras ocasiones anomalías graves de la conducción cardíaca con paclitaxel como agente único. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción durante la administración de paclitaxel, se administrará la terapia adecuada y deberá hacerse un monitoreo permanente cuando se suministren las posteriores dosis.

Reacciones adversas durante la administración

Se han descrito hipotensión, hipertensión y bradicardia; generalmente los pacientes son asintomáticos y no requieren tratamiento. Es recomendable controlar los signos vitales, especialmente durante la primera hora de perfusión de paclitaxel. En pacientes con CPNM se han observado eventos cardiovasculares graves con una frecuencia mayor que en los pacientes con carcinoma de mama u ovario. En el estudio clínico de SK vinculado al SIDA se informó de un solo caso de insuficiencia cardíaca relacionada con paclitaxel.

Uso en combinación con otras drogas

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial de cáncer de mama metastásico debe controlarse la función cardíaca. Cuando los pacientes son candidatos para el tratamiento con paclitaxel en esta combinación deberán someterse a una revisión de la función cardíaca de base que incluya historia clínica, examen físico, electrocardiograma, ecocardiograma y/o gammagrafía isotópica.

Además, la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (p. ej., cada 3 meses). El control ayudará a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. El médico debería evaluar la dosis acumulativa (mg/m²) de antraciclina administrada para determinar la frecuencia de la evaluación de la función ventricular. Cuando las pruebas indiquen un deterioro de la función cardíaca, aunque sea asintomática, el médico deberá evaluar los beneficios clínicos de esta terapia frente al potencial para producir daño cardíaco, incluyendo el potencial para producir daño cardíaco irreversible. Si se continúa con la administración, el control de la función cardíaca deberá ser más frecuente (p.ej., cada 1-2 ciclos). Para más datos ver el prospecto de trastuzumab o doxorubicina.

Neuropatía periférica

Aunque la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de síntomas graves es raro. En casos graves, se recomienda reducir la dosis en un 20% (25% para pacientes SK) en los ciclos sucesivos de paclitaxel. En pacientes con CPNM o carcinoma de ovario se observó que la administración de paclitaxel en perfusión de 3 horas junto con cisplatino, en primera línea de tratamiento, provocó una mayor incidencia de neurotoxicidad grave en comparación con la administración de paclitaxel en monoterapia o de ciclofosfamida seguida de cisplatino.

Pacientes con alteración hepática

En estos pacientes puede incrementarse el riesgo de toxicidad, especialmente de mielosupresión grado III-IV. No hay evidencias de que la toxicidad de paclitaxel se incremente cuando se administra en perfusión continua de 3 horas a pacientes con alteración moderada de la función hepática. Cuando paclitaxel se administra en perfusiones más prolongadas a pacientes con alteración moderada a grave de la función hepática, puede observarse un incremento de la mielosupresión. Se debe controlar el desarrollo de mielosupresión grave (ver sección POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). La información disponible no es suficiente para recomendar modificaciones en la dosificación de pacientes con alteraciones hepáticas leves o moderadas (ver FARMACOCINÉTICA).

No se dispone de datos en pacientes con colestasis grave. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Colitis pseudomembranosa

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

Neumonitis intersticial

Paclitaxel en combinación con radioterapia en el tratamiento del carcinoma de pulmón, sin tener en cuenta la secuencia del tratamiento, puede contribuir al desarrollo de neumonitis intersticial.

Teratogenicidad, embriotoxicidad y mutagenicidad

Paclitaxel ha mostrado ser teratogéno, embriotóxico y mutágeno en sistemas experimentales. Por tanto, mujeres y hombres en edad reproductiva deben adoptar medidas anticonceptivas, para ellos y sus parejas, durante y hasta al menos 6 meses después del tratamiento (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia). Los pacientes varones deben ser advertidos de la conservación de su esperma antes del tratamiento por la posibilidad de infertilidad irreversible debida al tratamiento con paclitaxel.

Mucositis grave

Los casos de mucositis en pacientes con SK son raros. Si se producen estas reacciones graves, la dosis de paclitaxel debe reducirse un 25%.

Trastornos oculares

Se han notificado casos de agudeza visual reducida debido a edema macular cistoide (EMC) durante el tratamiento con paclitaxel y con otros taxanos (ver REACCIONES ADVERSAS). Se debe realizar de forma inmediata a un examen oftalmológico completo a los pacientes con deterioro de la visión durante el tratamiento con paclitaxel. Se debe interrumpir el tratamiento con paclitaxel si se confirma un diagnóstico de EMC e iniciar un tratamiento adecuado (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

Reacciones en el sitio donde se aplica la inyección

Estas reacciones, incluyendo las secundarias la extravasación, son por lo general leves. Se mencionan eritema, hiperestesia, decoloración de la piel e hinchazón en el sitio donde se aplicó la inyección. Estas reacciones se han observado con mayor frecuencia dentro de la infusión de 24 horas que en el caso de la infusión de 3 horas de duración. En muy pocas oportunidades se reportaron casos de recurrencia de reacciones cutáneas en el sitio donde se aplicó la inyección tras haberse administrado paclitaxel en un sitio diferente.

Se registraron escasos informes de episodios más severos tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación cutánea, necrosis y fibrosis, como parte de una continua observación de la seguridad de paclitaxel. En algunos casos, el inicio de la reacción en el sitio donde se aplicó la inyección se produjo durante una prolongada infusión o se vio demorado por una semana o diez días.

A la fecha, se desconoce la existencia de un tratamiento específico contra la extravasación. Dada la posibilidad de extravasación, se aconseja monitorear el sitio donde se aplica la infusión ante la posibilidad de una infiltración durante la administración de la droga.

Excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves porque contiene ricinoleato de macrogoliglicerol.

Este medicamento contiene alcohol. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede afectar también a la acción de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria (ver sección Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas).

PRECAUCIONES:

Administración intraarterial

Se debe prestar especial atención para evitar la administración intraarterial de paclitaxel, ya que tras la administración intraarterial se observaron reacciones tisulares graves en estudios de tolerancia local realizados en animales.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cimetidina

El aclaramiento de paclitaxel no se altera con la cimetidina.

Cisplatino

En la administración de paclitaxel en primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario la secuencia recomendada es la administración de paclitaxel antes que cisplatino. Cuando paclitaxel es administrado antes que cisplatino, el perfil de seguridad de paclitaxel se corresponde con el descrito en su uso como agente único. Cuando se administró paclitaxel después de cisplatino, los pacientes mostraron una marcada mielosupresión y un descenso aproximado del 20% en el aclaramiento de paclitaxel. Los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino pueden sufrir un incremento del riesgo de alteraciones renales comparado al riesgo producido por cisplatino solo en los cánceres ginecológicos.

Doxorrubicina

El régimen recomendado para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico es la administración de paclitaxel 24 horas después de la doxorubicina, ya que la eliminación de la doxorubicina y sus metabolitos activos puede reducirse cuando doxorubicina y paclitaxel se administran con un corto intervalo de tiempo (ver secciones POSOLOGÍA Y MODO DE

ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA).

Se han observado efectos de secuencia caracterizados por episodios más profundos de neutropenia y estomatitis con el uso de paclitaxel en combinación con doxorubicina cuando paclitaxel se administró antes de doxorubicina y con tiempos de perfusión más largos que los recomendados (paclitaxel administrado durante 24 horas; doxorubicina durante 48 horas).

Principios activos metabolizados en el hígado

El metabolismo del paclitaxel se cataliza, en parte, a través de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por tanto, en ausencia de estudios farmacocinéticos de interacciones farmacológicas, deberá actuarse con precaución al administrar paclitaxel de manera concomitante con medicamentos que son inhibidores conocidos de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., ketoconazol y otros antimicóticos imidazoles, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, deferasirox, trimetoprima, clodrogel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir) porque la toxicidad del paclitaxel podría aumentar debido a la mayor exposición al mismo. No se recomienda la administración concomitante de paclitaxel con medicamentos que son inductores conocidos de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) porque su eficacia podría verse comprometida debido a la menor exposición al paclitaxel por CYP2C8 o CYP3A4.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de información sobre el uso de paclitaxel en pacientes embarazadas, sin embargo, al igual que otros fármacos citotóxicos, paclitaxel podría causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos de seguridad). Se sospecha que Paclitaxel puede causar graves defectos en el nacimiento cuando se administra en el embarazo.

Los pacientes hombres y mujeres en edad fértil y/o sus parejas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento con paclitaxel.

No debe utilizarse paclitaxel durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con paclitaxel.

Lactancia

Se desconoce si la droga es excretada a través de la leche materna. Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia (ver CONTRAINDICACIONES). Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con paclitaxel.

Fertilidad

Los pacientes varones deben buscar asesoramiento sobre la crioconservación del esperma antes de iniciar el tratamiento con paclitaxel debido a la posibilidad de infertilidad.

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de paclitaxel en pacientes pediátricos

Datos preclínicos de seguridad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de paclitaxel. No obstante, debido a su mecanismo de acción farmacodinámico, paclitaxel es un agente potencialmente carcinogénico y genotóxico. Paclitaxel ha demostrado ser mutagénico en modelos de mamífero *in vivo* e *in vitro*.

Se ha demostrado que paclitaxel fue mutagénico en los sistemas de pruebas clastogénicas *in vitro* (se observaron aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) e *in vivo* (en las pruebas de micronúcleo en ratones); sin embargo, paclitaxel no indujo mutagenicidad en el test de Ames y en el ensayo de la mutación del gen CHO/HGPRT. Paclitaxel administrado en una dosis de 1 mg/kg (es decir, 6 mg/m²), por vía intravenosa produjo una baja fertilidad y toxicidad fetal en las ratas. De la misma manera, demostró ser un compuesto tóxico maternal y embrio-tóxico en aquellos conejos que recibieron la droga en una dosis de 3 mg/kg (es decir, 33 mg/m²), por vía intravenosa, durante la organogénesis. Según los estudios realizados, la administración de paclitaxel resultó en abortos, en un descenso en la cantidad de implantes y en el número de fetos vivos, y en un aumento de la resorción y la cantidad de muertes embrio fetales. No se produjeron alteraciones externas significativas, esqueléticas o en el tejido suave. No se realizaron estudios sobre embarazadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento contiene alcohol lo que puede disminuir la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver ADVERTENCIAS).

REACCIONES ADVERSAS:

La siguiente información se basa en los datos de seguridad globales de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con paclitaxel como agente único en ensayos clínicos. Como la población con SK es muy específica, la información de este grupo, basada en un estudio clínico con 107 pacientes, se detalla por separado.

La frecuencia y severidad de los efectos adversos fueron en general similares entre aquellos pacientes que recibieron PACLITAXEL inyectable para el tratamiento del carcinoma ovarico, mamario o CPNM. Ninguna de las toxicidades observadas se ha visto claramente influenciada por la edad. El efecto indeseable más frecuentemente significativo fue la **mielosupresión**. Un 28% de los pacientes presentaron neutropenia grave (<500 células/mm³), pero no se asoció con episodios febriles. Tan solo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante ≥7 días. Se notificó trombocitopenia en el 11% de los pacientes. Durante el estudio, un 3% de los pacientes presentaron al menos en una ocasión, un nadir en el recuento de plaquetas <50.000/mm³). Se observó anemia en un 64% de los pacientes, siendo grave (hemoglobina <5 mmol/l) en tan solo un 6% de ellos. La incidencia y gravedad de la anemia están relacionadas con los valores basales de hemoglobina.

La **neurotoxicidad**, fundamentalmente **neuropatía periférica** fue más frecuente y grave con 175 mg/m² en perfusión de 3 horas (85% de neurotoxicidad, 15% severa) que con 135 mg/m2 en perfusión de 24 horas (25% de neuropatía periférica, 3% severa) cuando se combinó paclitaxel con cisplatino. En pacientes con CPNM y con carcinoma de ovario tratados con paclitaxel durante 3 horas seguidos de cisplatino apareció un incremento en la incidencia de neurotoxicidad grave. La neuropatía periférica puede presentarse después del primer ciclo y empeorar con posteriores exposiciones a paclitaxel. En algunos casos, la neuropatía periférica fue la causa de la interrupción del tratamiento con paclitaxel. Habitualmente, los síntomas sensitivos mejoraron o desaparecieron varios meses después de la supresión de paclitaxel. La presencia de neuropatías previas derivadas de la administración de otras terapias no constituye una contraindicación para el tratamiento con paclitaxel.

Se ha visto que la neuropatía periférica puede persistir durante más de 6 meses tras la interrupción de paclitaxel.

En un 60% de los pacientes se detectó **artralgia** o **mialgia** y en el 13% de ellos fue grave.

Menos de un 1% de los pacientes tratados con paclitaxel presentaron una **reacción de hipersensibilidad significativa**, potencialmente fatal (definida como hipotensión que requirió tratamiento, angioedema, distrés respiratorio que requirió terapia broncodilatadora o urticaria generalizada). En 34% de los pacientes (17% de los estudios en curso) se presentaron reacciones de hipersensibilidad menores. Estas reacciones leves, principalmente rubor y erupción, no precisaron tratamiento ni impidieron continuar la terapia con paclitaxel.

Se han notificado casos de agudeza visual reducida debido a **edema macular cistinoide** durante el tratamiento con paclitaxel y con otros

taxanos. Se debe realizar examen oftalmológico completo en los pacientes con deterioro de la visión durante el tratamiento con paclitaxel.

Reacciones en el lugar de la inyección: durante la administración intravenosa puede aparecer en el lugar de la inyección edema localizado, dolor, eritema e induración; en ocasiones, la extravasación puede producir celulitis. Se han comunicado casos de descamación de la piel, a veces relacionados con la extravasación. También se puede producir decoloración de la piel. En raras ocasiones se han comunicado recurrencias de reacciones cutáneas en el lugar de la extravasación previa, tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente. Se desconoce un tratamiento específico para las reacciones por extravasación.

Se ha notificado **coagulación intravascular diseminada** (CID), a menudo asociada a **septicemia** o **fallo multiorgánico**.

Se observó **alopecia** en el 87% de los pacientes, que fue de inicio repentino. Se prevé una pérdida de cabello pronunciada de >50% en la mayoría de los pacientes que experimenten alopecia.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas a continuación, observadas en uno o varios estudios clínicos y las reacciones adversas obtenidas de la experiencia poscomercialización (las últimas se pueden atribuir a paclitaxel independientemente de la pauta de tratamiento), se definen utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	<i>Muy frecuentes:</i> infección (principalmente en el tracto urinario y en el tracto respiratorio superior) con casos notificados de desenlace fatal <i>Poco frecuentes:</i> shock séptico <i>Raras:</i> neumonía, sepsis, peritonitis <i>Muy raras:</i> colitis pseudomembranosa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy frecuentes:</i> mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragias. <i>Raras:</i> neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Muy raras:</i> leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico <i>Muy frecuentes:</i> reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y erupción) <i>Poco frecuentes:</i> reacciones de hipersensibilidad significativas, precisando tratamiento (hipotensión, edema angioneurótico, distrés respiratorio, urticaria generalizada, escalofríos, dolor en la espalda, dolor en el pecho, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipersensición). <i>Raras:</i> reacciones anafilácticas <i>Muy raras:</i> shock anafiláctico <i>Frecuencia no conocida:</i> broncoespasmo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Muy raras:</i> anorexia <i>Raras:</i> deshidratación
Trastornos psiquiátricos	<i>Frecuencia no conocida:</i> síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy raras:</i> estado de confusión <i>Muy frecuentes:</i> neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica**) <i>Raras:</i> neuropatía motora (con el resultado de debilidad distal motora)
Trastornos oculares	<i>Muy raras:</i> neuropatía autónoma (con el resultado de íleo parailíco e hipotensión ortostática), ataques epilépticos, convulsiones, encefalopatías, mareos, dolor de cabeza, ataxia <i>Muy raras:</i> alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotomas centelantes), especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Frecuencia no conocida:</i> pérdida de la audición, tinnitus, vértigo <i>Muy raras:</i> ototoxicidad, pérdida de la audición, tinnitus, vértigo
Trastornos cardíacos	<i>Frecuentes:</i> bradicardia <i>Poco frecuentes:</i> cardiomiopatía, taquicardia asintomática ventricular, taquicardia con bigemismo, bloqueo auriculoventricular y síncope, infarto de miocardio <i>Raras:</i> insuficiencia cardíaca <i>Muy raras:</i> fibrilación auricular, taquicardia supraventricular
Trastornos vasculares	<i>Muy frecuentes:</i> hipotensión <i>Poco frecuentes:</i> hipertensión, trombosis, tromboflebitis <i>Muy raras:</i> shock <i>Frecuencia no conocida:</i> flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Raras:</i> disnea, derrame pleural, neumonía intersticial, fibrosis en el pulmón, embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria <i>Muy raras:</i> tos
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes:</i> náuseas, vómitos, diarrea <i>Raras:</i> obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis <i>Muy raras:</i> trombosis mesentérica, esofagitis, estreñimiento, ascitis, colitis neutropénica
Trastornos hepato biliares	<i>Muy raras:</i> necrosis hepática, encefalopatía hepática (en ambos casos se notificaron desenlaces fatales).
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	<i>Muy frecuentes:</i> alopecia <i>Frecuentes:</i> alteraciones leves y transitorias de las uñas y de la piel <i>Raras:</i> prurito, erupción cutánea, eritema <i>Muy raras:</i> síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, oncólisis (los pacientes deben protegerse las manos y los pies del sol)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuencia no conocida:</i> Síndrome de entroidesestesia palmoplantar <i>Muy frecuentes:</i> artralgia, mialgia <i>Frecuencia no conocida:</i> lupus eritematoso sistémico, esclerodermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes:</i> mucositis <i>Frecuentes:</i> reacciones en el lugar de la inyección (incluye edema localizado, dolor, eritema, induración, en ocasiones la extravasación puede causar celulitis, fibrosis y necrosis cutánea). <i>Raras:</i> astenia, pirexia, edema, malestar
Exploraciones complementarias	<i>Frecuentes:</i> elevación importante de aspartato aminotransferasa, elevación grave de fosfatasa alcalina <i>Poco frecuentes:</i> elevación grave de bilirrubina <i>Raras:</i> incremento de la creatinina sérica

* Poscomercialización

** Puede persistir durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento con paclitaxel

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

Tratamiento combinado

La siguiente surgió de dos estudios sobre quimioterapia de primera línea en el carcinoma de ovario (paclitaxel + cisplatino: más de 1050 pacientes); 2 estudios fase III en el tratamiento de primera línea de carcinoma de mama metastásico: un estudio utilizó la combinación con doxorubicina (paclitaxel + doxorubicina: 267 pacientes), y en el otro estudio se administró la combinación con trastuzumab (paclitaxel + trastuzumab: 188 pacientes); y de 2 estudios de fase III de CPNM avanzado (paclitaxel + cisplatino: más de 360 pacientes) (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Cuando se administró paclitaxel en perfusión de 3 horas, seguido de cisplatino para la primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, apareció con mayor frecuencia y gravedad neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad en estos pacientes que en aquellos tratados con ciclofosfamida seguido de cisplatino. La mielosupresión fue menos frecuente y grave con paclitaxel en perfusión de 3 horas seguido de cisplatino en comparación con ciclofosfamida seguida de cisplatino. En la quimioterapia de primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico, cuando se administró paclitaxel (220 mg/m²) en perfusión de 3 horas, 24 horas después de la doxorubicina (50 mg/m²), se notificaron: neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea, con mayor frecuencia y más gravedad en comparación con los datos de la terapia standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m²).

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

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

Cuando doxorubicina se administró en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico, se observaron anomalías en la contractilidad cardíaca (≥20% de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda) en el 15% de los pacientes frente al 10% del régimen standard FAC. Se ha comunicado insuficiencia cardíaca congestiva en <1% en ambas ramas de tratamiento, paclitaxel/doxorubicina y estándar FAC. La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes previamente tratados con antraciclinas dio como resultado una frecuencia y gravedad aumentadas de disfunción cardíaca en comparación con pacientes tratados con paclitaxel como fármaco único (Clase I/II New York Heart Association [NYHA] 10% frente a 0%, Clase III/IV NYHA 2% frente a 1%) aunque raramente se ha asociado con la muerte (ver el prospecto de trastuzumab). En todos, excepto casos excepcionales, los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado. Se han informado casos de neumonitis por radiación en pacientes que recibieron radioterapia concurrente.

Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA

Exceptuando las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (ver debajo), la frecuencia y gravedad de las reacciones son en general similares entre los pacientes con SK y los tratados con paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, en base a los datos del estudio clínico que incluyó 107 pacientes.

Hematología y alteraciones del sistema linfático

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

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

Se han registrado casos de trombocitopenia en el 50 % de los pacientes y fue grave (<50.000 células/mm³) en el 9%. Solo el 14% experimentó una disminución del recuento de plaquetas <75.000 células/mm³, al menos una vez durante el tratamiento. En <3% de los pacientes se han constatado accidentes hemorrágicos relacionados con paclitaxel quedando estos fenómenos localizados.En el 61% de los pacientes se observó anemia (hemoglobina <11 g/dl), de los cuales en 10% fue grave (hemoglobina <8 g/dl). En 21% de los pacientes necesitaron transfusiones de glóbulos rojos.

Alteraciones hepatobiliares

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

Exposición accidental al producto

Por inhalación accidental del producto, se reportaron casos de disnea dolor de pecho, ardor en los ojos, dolor de garganta y náusea. Luego de una exposición tópica se detectaron acantestesia, ardor y enrojecimiento.

SOBREDOSIS

No se conoce antídoto para el tratamiento de la sobredosis de paclitaxel. En caso de sobredosis, se debe monitorizar estrechamente al paciente. Las complicaciones primarias consistirían en la supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.

Las sobredosis en pacientes pediátricos pueden estar asociadas a la toxicidad aguda a etanol.

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: -Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez” Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

-Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

-Hospital de Agudos “J. A. Fernández”. División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

-Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”. Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Estabilidad del producto:

Los frascos no abiertos de paclitaxel permanecen estables según lo indicado en el prospecto médico y en el envase a una temperatura entre 2°C y 8°C en el envase original y protegido de la luz. El congelamiento no afecta de manera adversa el producto.

Al momento de refrigerarse, los componentes del frasco de paclitaxel pueden precipitar, pero volverán a disolverse fácilmente, sin necesidad de agitar nada, cuando el frasco alcance la temperatura ambiente. La calidad del producto no se ve afectada de ninguna manera bajo estas circunstancias. No utilice el frasco conteniendo la solución si nota que esta adquiere una tonalidad turbia o si observa un precipitado insoluble. Aquellas soluciones destinadas a infusión que son preparadas según las correspondientes instrucciones recomendadas permanecen estables a temperatura menores a 25°C y en condiciones luminosas apropiadas hasta transcurridas 27 horas.

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

PRESENTACIONES:

Frasco ampollas por 5 ml (30 mg), 17 ml (100 mg), 25 ml (150 mg) y 50 ml (300 mg).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.079

Elaborado en: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica.



VARIFARMA