

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PACLITAXEL 6 mg/mL
Forma farmacéutica:	Solución concentrada para infusión IV
Fortaleza:	6,0 mg*
Presentación:	Estuche por un frasco ampolla de vidrio incoloro con 17 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	Fresenius Kabi Oncology Limited, India.
Fabricante, país:	Fresenius Kabi Oncology Limited, India. 1. Planta Baddi 1 2. Planta Baddi 2
Número de Registro Sanitario:	M-03-179-L01
Fecha de Inscripción:	24 de noviembre de 2003.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Paclitaxel	6,0 mg*
*Se adiciona un 1% de exceso	
Aceite de recino polioxil 35	
Alcohol deshidratado 49,7% v/v	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protégase de la luz.

Indicaciones terapéuticas.

PACLITAXEL está indicado para el tratamiento de carcinoma epitelial ovárico avanzado después del fracaso de la quimioterapia de primera línea o subsecuente y para el cáncer mamario metastático después del fallo de la quimioterapia combinada para enfermedad metastásica o recurrente dentro de los seis meses de quimioterapia adyuvante. Antes de la terapia para cáncer de mama metastásico debe incluirse una antraciclina y en el caso de cáncer epitelial de ovario debe incluirse platino, a no ser que estén clínicamente contraindicados.

Contraindicaciones:

PACLITAXEL está contraindicado en pacientes que tengan historia de reacción de hipersensibilidad al Paclitaxel u otros medicamentos formulados con aceite de castor Polioxil 35 U.S.N.F.

PACLITAXEL no debe ser administrado a pacientes con conteo de neutrófilos $< 1,500$ células/mm³.

Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA con recuento de neutrófilos menor que 1000 cel/mm³.

Precauciones:

El Paclitaxel (PACLITAXEL) deberá ser administrado bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de medicamentos quimioterapéuticos utilizados para tratamiento contra el cáncer.

Con objetivo de tener un control apropiado de las complicaciones, se deberá disponer su aplicación sólo en sitios donde se disponga de las facilidades para el diagnóstico y el tratamiento adecuados.

Antes de recibir PACLITAXEL todos los pacientes deberán ser pretratados con corticosteroides (como dexametasona) difenhidramina o clorhidrato de prometazina y antagonistas H₂, (como cimetidina o ranitidina). Las reacciones de hipersensibilidad severas, caracterizadas por disnea e hipotensión, requieren tratamiento. En el 2% de los pacientes que reciben Paclitaxel se han reportado angiodema y urticaria generalizada; estas reacciones son mediadas probablemente por histaminas. Los pacientes que hayan experimentado reacciones severas con Paclitaxel no deben ser expuestos nuevamente al medicamento.

La supresión de la médula ósea (principalmente neutropenia) es la toxicidad principal limitante de la dosis. Los puntos más bajos de neutrófilos se han reportado en una media de 11 días. PACLITAXEL no debe administrarse a pacientes con una línea base de neutrófilos menor de 1,500 células/mm³. Durante la terapia con PACLITAXEL deben indicarse conteos sanguíneos frecuentes. Los pacientes no deben ser tratados nuevamente con ciclos subsiguientes de PACLITAXEL hasta que los neutrófilos alcancen un nivel mayor de 1,500 células/mm³ y las plaquetas un nivel mayor de 100,000 células/mm³.

Durante la terapia con Paclitaxel se han reportado anomalías severas en la conducción en menos de 1% de los pacientes. En un caso fue necesario colocar un marcapaso debido a un bloqueo auriculoventricular recurrente. En otro caso la infusión de Paclitaxel se completó a pesar de la aparición de bloqueo auriculoventricular recurrente asintomático, colocándose posteriormente un marcapaso para posibilitar el tratamiento subsiguiente con Paclitaxel. Si durante la administración de PACLITAXEL los pacientes desarrollan anomalías significativas en la conducción, debe administrarse una terapia adecuada así como realizar exámenes cardíacos continuos.

Advertencias especiales y precauciones de uso,

No se recomienda el contacto del concentrado sin diluir con equipos o dispositivos de PVC, utilizados para preparar las soluciones para infusión. Esto se realiza con el objetivo de minimizar la exposición del paciente al plastificador DEHP (di-(2 etilhexil) ftalato) que puede liberarse de las bolsas de infusión o equipos de venoclisis que contengan PVC. Las soluciones diluidas de PACLITAXEL deben guardarse, preferiblemente, en frascos (vidrio o polipropileno) o en bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse a través de equipos de venoclisis de polietileno.

Efectos indeseables

Mielosupresión:

Hasta la fecha la neutropenia es la principal limitante de la dosis de Paclitaxel en todos los esquemas de administración.

El inicio de la neutropenia ocurre generalmente en el día 8 y el conteo más bajo de neutrófilos generalmente ocurre en los días 8-11 con una recuperación rápida en los días 15-21. McGuire y colaboradores han reportado que 213 de 281 ciclos de Paclitaxel en pacientes con cáncer de ovario fuertemente pretratados, fueron asociados con neutropenia de grados 3 ó 4 (conteos de neutrófilos <1000 cel/ µl). Sin embargo, solamente 14 pacientes (21 fuera de 281 ciclos) requirieron hospitalización por fiebre asociada con neutropenia. Sin embargo, la neutropenia no es acumulativa y los conteos más bajos de neutrófilos generalmente permanecen inalterables durante los ciclos sucesivos indicando que el Paclitaxel puede no ser irreversiblemente tóxico para las células hematopoyéticas.

Reportes publicados sobre el Paclitaxel suministrado como infusión de 3 horas, indican que las infusiones cortas del medicamento pueden inducir neutropenia menos severa. La extensión de terapia mielosupresiva previa es otro factor que predispone para una neutropenia severa.

Se ha demostrado que los factores estimulantes de la colonia hematopoyética mejoran la neutropenia inducida por el Paclitaxel. Más específicamente, los conteos absolutos de neutrófilos (ANC) más bajos son generalmente mayores y la duración de la neutropenia severa de grado 4 (ANC <500/ μ l) se acorta cuando se administran simultáneamente 5-10 μ /kg/d de factor estimulante de la colonia granulocítica (G-CSF) 24 horas después del Paclitaxel continuándose hasta después de haberse mejorado la neutropenia. Aún en pacientes fuertemente pretratados que han desarrollado neutropenia severa, la anemia severa y la trombocitopenia son raramente inducidas por el Paclitaxel. En un estudio realizado en pacientes con cáncer de ovario fuertemente pretratados, solamente 2.4% de 281 ciclos estuvieron asociados con trombocitopenia de grado 3 y 4 (plaquetas <500,000/ μ l). Los días 8 ó 9 fueron consistentemente los días medios en los conteos más bajos de plaquetas.

El manejo clínico de las reacciones hematológicas debe incluir un conteo sanguíneo completo antes de cada ciclo de tratamiento. Los conteos de células blancas y de plaquetas antes del retratamiento deben ser >1500 células/mm³ y 100,000 células/mm³, respectivamente.

Durante el tratamiento con Paclitaxel debe establecerse el examen frecuente de los conteos sanguíneos. Si ocurriera una mielosupresión severa, la dosificación debe reducirse.

Reacciones de hipersensibilidad:

Una revisión de las experiencias en fase I tempranas ha identificado reportes de síntomas de hipersensibilidad en 25 de 159 pacientes (16%), 12 de los cuales se identifican como reacciones importantes. La mayoría (53%) sucedió a los 2 ó 3 minutos de comenzar la infusión con Paclitaxel y el 78% ocurrieron a los 10 minutos. Aunque no está claro si es el Paclitaxel en sí o el vehículo, aceite de castor Polioxil 35 contenido en la formulación, el que induce las reacciones de hipersensibilidad. Parece ser que el aceite de castor Polioxil 35 es el responsable de la hipersensibilidad debido a que otros medicamentos que lo contienen también están asociados con reacciones alérgicas. Sin embargo, después de la adopción de esquemas de infusión prolongados (principalmente 24 horas) o del empleo de premedicación antialérgica profiláctica, la incidencia de reacciones severas de hipersensibilidad decae sustancialmente.

Los síntomas más severos se manifiestan más frecuentemente como disnea, hipotensión y dolores en el pecho. En algunos pacientes la interrupción de la infusión es el único tratamiento requerido. Otros pacientes requieren terapia con broncodilatadores, epinefrina, antihistamínicos y corticosteroides, como agentes simples o combinados.

Signos menores y síntomas tales como rubor (36%) y erupción (11%) no se asocian con el desarrollo subsecuente de reacciones de hipersensibilidad severas. Ninguna de estas reacciones menores requiere la interrupción de la infusión de Paclitaxel o impiden la terminación del tratamiento.

Efectos cardiovasculares adversos:

El trastorno en el ritmo cardíaco más común observado durante la terapia con Paclitaxel es una bradicardia asintomática pasajera con ritmos cardíacos que ocasionalmente pueden disminuir hasta menos de 40 latidos/minuto. Esto se ha observado en 13 de 45 pacientes (29%) durante ensayos clínicos de fase II. Sin embargo, la bradicardia sola no es una indicación para la interrupción del tratamiento, debido a que una gran mayoría de estos casos es totalmente asintomática. En cambio, el Paclitaxel debe continuarse a no ser que la bradicardia esté asociada con trastornos progresivos en la conducción auriculoventricular y/o efectos hemodinámicos clínicamente significativos, por ejemplo hipotensión sintomática.

En ensayos recientes los trastornos cardíacos han ocurrido en pacientes con factores de riesgo cardíacos. Debido a que los trastornos cardíacos severos son raros e intrascendentes, no se requiere el examen cardíaco rutinario durante el tratamiento con Paclitaxel en pacientes sin factores de riesgo.

Además, la contribución en la inducción de estos trastornos cardíacos del Paclitaxel, su vehículo aceite de castor Polioxil 35 contenido en la formulación y la premedicación de antagonistas de histamina H₁ y H₂ utilizados para prevenir la aparición de reacciones alérgicas, no es clara.

Neurotoxicidad:

Las manifestaciones neurotóxicas del Paclitaxel pueden categorizarse como resultado de: 1- Neuropatía sensorial, 2- Neuropatía motora, 3- Neuropatía autónoma, 4- Miopatía.

Neuropatía sensorial- Es el efecto neurotóxico más común del Paclitaxel. Ocurre invariablemente cuando se alcanzan dosis de 250 mg/m² (infusión de 24 horas). Los síntomas iniciales más frecuentes incluyen entumecimiento, hormigueo y/o dolor de quemadura con una distribución semejante a guantes o medias. La extremidad inferior distal generalmente se afecta primero. Los síntomas sensoriales leves generalmente mejoran o se resuelven completamente después de varios meses de haberse interrumpido el Paclitaxel. Sin embargo, algunos síntomas y deficiencias pueden persistir por períodos de tiempo largos después de la terapia en pacientes que desarrollaron síntomas neuropáticos más severos.

Neuropatía motora- A diferencia de la neuropatía sensorial, la neuropatía motora no se conoce bien. Esto probablemente se deba al hecho de que la debilidad distal leve raramente afecta la función.

Neuropatía autónoma- Se han observado íleo parálítico y manifestaciones ortostáticas sintomáticas en pacientes que reciben dosis altas de Paclitaxel (250-275 mg/m²) y en aquellos pacientes con diabetes mellitus que pueden estar más predispuestos al desarrollo de neuropatías.

Miopatía y Efectos Miopáticos- Mialgia transitoria y/o artralgia se observan comúnmente después de tratamiento de moderado a altas dosis de Paclitaxel administrado durante 6 a 24 horas. Los síntomas generalmente ocurren de 2 a 3 días después del tratamiento y se resuelven en 5-6 días.

Estos síntomas son leves e infrecuentes a dosis menores de 170 mg/m² de Paclitaxel, estos se tornan más frecuentes y severos a dosis de Paclitaxel mayores de 200 mg/m²

La dosis parece ser el factor de riesgo más importante para el desarrollo de neurotoxicidad significativa. Otros factores que pueden predisponer al paciente para el desarrollo de neurotoxicidad periférica severa durante el tratamiento con Paclitaxel son la exposición previa a agentes neurotóxicos y antecedentes de trastornos médicos, por ejemplo diabetes mellitus.

Toxicidades gastrointestinales:

Los efectos tóxicos gastrointestinales relacionados con el Paclitaxel incluyen anorexia, náuseas, vómito y diarrea. Aunque la anorexia ocurre especialmente a dosis altas, de forma general es breve y raramente severa. Náuseas, vómito y diarrea son también raramente severas y generalmente no requieren de tratamiento sintomático. El Paclitaxel induce mucositis generalmente leve a moderada a la dosis recomendada, pero puede ser severa a dosis alta (315 mg/m²).

Otras toxicidades:

Se ha reportado alopecia en casi todos los pacientes tratados con infusiones de 24 horas de Paclitaxel a dosis iguales o mayores que 135 mg/m². Como la alopecia provocada por otros agentes antineoplásicos, la producida por el Paclitaxel es también reversible.

Ensayos en estudio sobre modificación de la función hepática muestran algunas relaciones de las dosis correspondientes con la contribución del Paclitaxel. En muy pocos pacientes participantes en estudios Fase II con Paclitaxel (infusiones de 24 horas) se han

experimentado conteos de neutrófilos de grado 3 y 4, elevación de la SGPT, SGOT, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

La Atralgia/Mialgia consiste en dolor en las articulaciones grandes de los brazos y piernas, reportadas en un 50% de los pacientes y son generalmente leves. Estos síntomas son generalmente transitorios presentándose dos o tres días después de la administración de Paclitaxel y se resuelven en unos pocos días.

Resumen de las toxicidades encontradas con Paclitaxel

Mielosupresión

Neutropenia (más común)

Trombocitopenia (menos común)

Anemia

Reacciones de hipersensibilidad (Raras después de la premedicación)

Trastornos cardíacos (Raros)

Neuropatía (Común)

Toxicidades musculares

Mialgia (Común)

Miopatía (Rara)

Toxicidades GI [Náuseas, Vómito, Diarrea, Mucositis](Poco frecuente)

Alopecia (Más común)

Hepatotoxicidad

Ensayos de la función hepática elevados (Menos común)

Posología y modo de administración.

Antes de administrar PACLITAXEL a los pacientes, éstos deberán ser premedicados con el objetivo de prevenir reacciones de hipersensibilidad severas. (Ver Regímenes de premedicación).

La dosis recomendada de PACLITAXEL es de 175 mg/m² administrada intravenosamente en 3 horas, cada 3 semanas.

No se debe administrar PACLITAXEL hasta que el conteo de neutrófilos sea por lo menos de 1,500 células/mm³ y el conteo de plaquetas sea por lo menos de 100,000 células/mm³. Se deberá reducir en un 20% la dosis en los ciclos subsecuentes de PACLITAXEL cuando algún paciente presente neutropenia severa (menos de 500 células/mm³ por una semana o más) o neuropatía periférica moderada a severa.

La incidencia y severidad de neurotoxicidad y toxicidad hematológica se incrementan con la dosis, especialmente sobre 190 mg/m².

Régimen de premedicación con Paclitaxel:

Todos los pacientes deben pretratarse con esteroides, antihistamínicos y si fuera necesario antagonistas H₂-receptores de la forma siguiente:

Dexametasona 8 mg I.V. u oralmente 12 y 6 horas antes de la terapia, y

Clorhidrato de prometazina inyección de 25 mg 30 minutos antes de la terapia y

Cimetidina 300 mg I.V. o Ranitidina 50 mg I.V. 30 minutos antes de la terapia.

Precauciones para la Preparación y Administración:

Paclitaxel es un medicamento citotóxico contra el cáncer y como con otros medicamentos con alto potencial citotóxico, se debe observar precaución en el manejo de PACLITAXEL. Se recomienda el empleo de guantes. Si la solución de PACLITAXEL tiene contacto con la piel, se debe lavar la zona de contacto inmediatamente con abundante agua y jabón. Si PACLITAXEL entra en contacto con las membranas mucosas, estas deberán ser enjuagadas abundantemente con agua.

Preparación de la Administración Intravenosa:

Antes de su infusión el PACLITAXEL debe diluirse en solución de cloruro de sodio al 0.9% U.S.P., inyección de dextrosa al 5% U.S.P., inyección de cloruro de sodio al 0.9% y dextrosa al 5% U.S.P., o en inyección de dextrosa al 5% en solución de Ringer, para obtener una concentración final de 0.3 a 1.2 mg/ml. Estas soluciones son físicamente estables por más de 27 horas a temperatura ambiente (25°C, aproximadamente) y en locales con iluminación habitual. Los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente para partículas materiales y decoloración antes de su administración, siempre que las soluciones y el envase lo permitan.

Al estar preparada, la solución se puede mostrar opalescente, condición atribuida a la formulación del vehículo. No se notó pérdida significativa de la potencia después de su administración a través de un equipo de venoclisis con un filtro de 0.22 micras en línea.

Cuando las diluciones con Paclitaxel, son preparadas en recipientes de PVC, los niveles extraíbles del plastificador DEHP (di-(2 etilhexil)ftalato) aumentan dependiendo de la concentración y el tiempo de exposición con el Paclitaxel. Por esta razón no se recomienda el uso de envases y equipos de venoclisis que contengan PVC.

Las soluciones de PACLITAXEL deben prepararse y almacenarse en envases de vidrio, polipropileno o poliolefina.

No se deben utilizar equipos de administración que contengan PVC tales como aquellos que están en líneas de polietileno. PACLITAXEL debe administrarse a través de un filtro de línea con una membrana microporosa no mayor de 0.22 micras.

Vía de administración:

Intravenosa.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

En un ensayo Fase I empleando dosis escalonadas de Paclitaxel (110-200 mg/m²) y cisplatino (50-75 mg/m²) administrados en infusión continua, la mielosupresión fue más profunda cuando el Paclitaxel fue administrado después del cisplatino que con la secuencia alternativa (Paclitaxel antes del cisplatino). Los datos farmacocinéticos de estos pacientes han demostrado una reducción en la eliminación de Paclitaxel de aproximadamente 33% cuando Paclitaxel es administrado después del cisplatino.

Datos preliminares de experimentación animal e *in vitro* indican que el metabolismo del Paclitaxel puede ser inhibido por el ketoconazol. Debe guardarse precaución cuando se trate a un paciente con PACLITAXEL que a su vez esté recibiendo ketoconazol.

Inhibidores de la proteasa. Inhibidores del citocromo P-450. Doxorubicina.

Uso en embarazo y Lactancia:

El Paclitaxel puede provocar daño fetal cuando es administrado en la mujer embarazada. El Paclitaxel demostró ser embriotóxico y fetotóxico en ratas y conejos y disminuyó la fertilidad en ratas. En estos estudios los resultados obtenidos fueron abortos, disminución de los cuerpos lúteos, disminución en las implantaciones y en los fetos vivos e incremento en las resorpciones y muertes embrio-fetales. No ocurrieron alteraciones externas graves de los tejidos blandos o esqueléticos. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Si PACLITAXEL es utilizado durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el

tratamiento, se le deberá comunicar el riesgo potencial que representa su administración. Las mujeres con potencial para procrear deberán ser informadas para evitar el embarazo durante el tratamiento con PACLITAXEL.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos / maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No se conoce ningún antídoto específico para una sobredosis de Paclitaxel. Las complicaciones fundamentales de la sobredosis consisten en depresión medular, neurotoxicidad periférica y mucositis.

Propiedades farmacodinámicas.

El Paclitaxel es un agente que promueve la unión de los dímeros de tubulina de los microtúbulos y estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización. Esta estabilidad da como resultado la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos, esencial para las funciones celulares vitales de interfase y mitóticas.

El Paclitaxel también produce formaciones o "fascículos" anormales de microtúbulos a lo largo del ciclo celular y múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La farmacocinética de Paclitaxel se ha evaluado en pacientes adultos con cáncer que han recibido dosis simples de 15-135 mg/m² durante 1 hora de infusión (n=15), 30-275 mg/m² administrado en infusiones de 6 horas (n=36) y 135-275 mg/m² en infusiones de 24 horas (n=54). Después de la administración intravenosa, el Paclitaxel muestra un descenso bifásico en las concentraciones plasmáticas. La disminución inicial rápida representa una distribución hacia el compartimiento periférico y una eliminación significativa de la droga. La última fase se debe, en parte, al flujo relativamente lento de Paclitaxel desde el compartimiento periférico. Los valores para la vida media terminal, eliminación total del cuerpo y volumen aparente de distribución se han determinado al estabilizarse después de infusiones de 1 y 6 horas a niveles de dosis de 15-275 mg/m². El promedio (desviación estándar) de la vida media terminal se calculó de 5.3 (4.6) a 17.4 (4.7) horas. La media (desviación estándar) de la eliminación total del cuerpo fue de 5.8 (2.3) a 16.3 (2.3) l/h/m². El promedio (desviación estándar) del volumen de distribución al estabilizarse desde 42 (15) a 162 (133) l/m² indican una distribución extravascular y/o unión tisular del Paclitaxel. Los valores promedio (desviación estándar) para la eliminación corporal total son de 14.2 (2.3) a 17.2 (2.8) l/h/m².

Estudios *in vitro* de unión a proteínas séricas humanas, utilizando concentraciones de Paclitaxel de 0.1 a 50 µg/ml, indican que entre el 89-98% del medicamento se une a las proteínas; la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectan la unión del Paclitaxel a las proteínas.

Los valores promedio (desviación estándar) de C_{max} desde 435 (111) a 802 (260) ng/ml seguidas de infusiones de 24 horas a dosis de 200 a 275 mg/m², fueron aproximadamente 10-30% de aquellos, seguidos a las infusiones de 6 horas o dosis equivalente. Después de la administración de dosis de 170 mg/m² de Paclitaxel o mayores, por infusión de 6 ó 24 horas de duración, concentraciones plasmáticas sobre 85 ng/ml, se demostró que el nivel fue farmacológicamente activo *in vitro*, lo que fue regularmente observado, al menos, durante 6 a 12 horas.

La eliminación de Paclitaxel en humanos no ha sido aclarada en su totalidad. Después de una administración intravenosa de dosis de Paclitaxel de 15 – 175 mg/m² en infusiones de 1, 6 y 24 horas, los valores medios para una recuperación urinaria acumulativa del medicamento intacto varían de 1.3 (0.5%) a 12.6% (16.2%) de la dosis, indicando una

eliminación extensa no renal. En animales se ha demostrado que el Paclitaxel se metaboliza en el hígado y hay evidencias que sugieren un metabolismo hepático en humanos. Se han reportado concentraciones altas de Paclitaxel en la bilis de pacientes tratados con el medicamento. No se ha investigado el efecto de disfunción renal o hepática en la eliminación de Paclitaxel. Tampoco se han investigado formalmente las posibles interacciones del Paclitaxel al administrarse de forma conjunta con otros medicamentos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable:

Deben emplearse los procedimientos estándar para el manejo y disposición apropiados de medicamentos anticancerosos. Aunque existen muchas pautas impresas no hay un acuerdo general de que todos los procedimientos sean necesarios o apropiados. De todas formas pueden adoptarse los siguientes procedimientos generales:

Paclitaxel es un medicamento citotóxico contra el cáncer y como con otros medicamentos con alto potencial citotóxico, se debe observar precaución en el manejo de PACLITAXEL. Se recomienda el empleo de guantes. Si la solución de PACLITAXEL tiene contacto con la piel, se debe lavar la zona de contacto inmediatamente con abundante agua y jabón. Si PACLITAXEL entra en contacto con las membranas mucosas, estas deberán ser enjuagadas abundantemente con agua.

Se debe tener precaución para el desecho de todos los materiales empleados para la reconstitución de la solución.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 29 de agosto de 2014.