

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PANATAXEL® (Paclitaxel)
Forma farmacéutica:	Solución concentrada para infusión IV
Fortaleza:	6 mg/ml
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 5 mL, 16,7 mL, 25 mL ó 50 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ. S.A., La Habana, Cuba.
Fabricante, país:	BIOPROFARMA BAGO S.A., Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República de Argentina. LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República de Argentina.
Número de Registro Sanitario:	M-03-203-L01
Fecha de Inscripción:	19 de diciembre 2015
Composición:	
Cada mL contiene:	
Paclitaxel	6,0 mg
Cremophor ELP (Aceite de castor Polioxietilado 35)	
Etanol absoluto	
Nitrógeno*	
*Se utiliza durante el proceso de producción, no forma parte del proceso final.	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C.

Indicaciones terapéuticas:

PANATAXEL® está indicado en primera línea, en combinación con Cisplatino, para el tratamiento del cáncer de ovario. PANATAXEL® también está indicado en líneas de tratamiento posteriores.

PANATAXEL® está indicado en combinación con Cisplatino, para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón a células no pequeñas, en pacientes que no son candidatos a una potencial cirugía curativa y/o radioterapia.

PANATAXEL® está indicado en segunda línea de tratamiento en el sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA. PANATAXEL® está indicado en el tratamiento del carcinoma de mama metastásico tras el fracaso de la quimioterapia combinada o en recaídas aparecidas dentro de los seis meses subsiguientes a la quimioterapia adyuvante; el tratamiento previo debe haber incluido una antraciclinica a menos que exista una contraindicación clínica para las mismas.

PANATAXEL® está indicado en adyuvancia para el tratamiento del cáncer de mama con axila positiva, administrado en forma secuencial con esquemas de quimioterapia con doxorubicina. La evidencia aportada por los ensayos clínicos, demostraron un beneficio en la supervivencia global y libre de enfermedad en la población global, con receptores positivos y negativos. Pero este beneficio fue demostrado en forma específica (seguimiento medio mayor de 30 meses) sólo en pacientes con receptores al estrógeno y progesterona negativos

Contraindicaciones:

PANATAXEL® está contraindicado para los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel o a otras drogas formuladas en Cremophor (aceite de castor polioxetilado).

No deberá utilizarse en pacientes con neutropenia < 1.500 células/mm³.

Embarazo. Lactancia.

Precauciones:

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 di-(2-etil-hexil)-Ftalato, que puede ser liberado a partir de las bolsas o "sets" de infusión hechos con PVC, las soluciones diluidas de paclitaxel deberían quedar almacenadas en botellas, de vidrio o polipropileno, o en bolsas plásticas (es decir, de polipropileno o poliolefina). Este producto debería ser administrado a través de "sets" recubiertos de polietileno.

Paclitaxel deberá ser administrado a través de un filtro "en línea", con una membrana microporosa no mayor a los 0,22 micrones.

La utilización de elementos para filtros, que poseen ya incorporados tubos de entrada y salida, recubiertos de PVC, no ha resultado en una liberación significativa del DEHP.

Contiene etanol tener precaución en pacientes con enfermedades hepáticas, alcoholismo, epilepsia, embarazo, lactancia, niños.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

PANATAXEL® (Paclitaxel) inyectable deberá ser administrado bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

El manejo adecuado de aquellas complicaciones que pudieren surgir resulta posible sólo cuando se dispone de un diagnóstico e instalaciones apropiadas de manera inmediata.

En el 2% de los pacientes que recibieron paclitaxel durante los estudios de investigación clínica, se registraron anafilaxia y reacciones severas de hipersensibilidad caracterizadas por disnea e hipotensión que exigen tratamiento, angioedema y urticaria generalizada.

No obstante al estar los pacientes premedicados, se observaron reacciones fatales.

Todos los pacientes deberán ser tratados preliminarmente con corticosteroides, difenhidramina y antagonistas H₂ (Ver DOSIS Y ADMINISTRACION). Aquellos pacientes que llegaron a experimentar reacciones severas de hipersensibilidad a los efectos de paclitaxel no deben volver a recibir esta droga a modo de estudio. No deberá emplearse la terapia con paclitaxel en el caso de aquellos pacientes con recuentos (en la línea de base) de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm³. Durante el tratamiento deberá realizarse un monitoreo frecuente del recuento de la cantidad de células sanguíneas. Los pacientes no deben volver a ser tratados con ciclos posteriores hasta comprobar que el recuento de neutrófilos recupera el nivel de más de 1.500 células/mm³ mientras se observa que el nivel de plaquetas se recupera hasta alcanzar las 100.000 células/mm³. Se detectaron severas

anormalidades en menos del 1% de los pacientes que recibieron paclitaxel hasta requerirse, en algunos casos, la introducción de un marcapasos. En este caso, de ocurrir con los pacientes que recibieron paclitaxel mediante infusión, deberá administrarse la terapia adecuada y hacerse un monitoreo permanente, cuando se suministran las posteriores dosis.

Al ser administrado a embarazadas, puede causar daño fetal.

Este medicamento demostró ser embriotóxico y fetotóxico tanto en ratas como conejos, disminuyendo la fertilidad en ratas.

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 aumentó la resorción y la cantidad de muertes embriofetales.

No se produjeron significativas alteraciones externas, esqueléticas o en el tejido suave. No se realizaron estudios sobre embarazadas.

Si paclitaxel es administrado durante el embarazo, o si la paciente tomare conocimiento de que está embarazada mientras está en pleno tratamiento con esta droga, la paciente deberá recibir información acerca del riesgo potencial que ofrece este medicamento.

Aquellas mujeres tendientes a embarazarse con suma facilidad, deberían saber que no deben quedar embarazadas mientras reciben este producto.

Contiene aceite de castor polioxilado puede causar reacciones alérgicas severas. C

Efectos indeseables:

La frecuencia y severidad de los efectos adversos son en general similares entre aquellos pacientes que recibieron paclitaxel inyectable para el tratamiento del carcinoma ovárico o mamario. La frecuencia y severidad correspondientes a los efectos adversos en relación con los carcinomas ováricos y mamaros tratados con paclitaxel son descriptos a continuación

Hematológicas:

La supresión de la médula ósea fue la principal toxicidad dosis limitante de paclitaxel. La neutropenia, es decir la toxicidad hematológica más importante, fue dosis y esquema dependiente y fue rápidamente reversible.

Entre los pacientes tratados en el estudio ovárico de Fase "III", con una infusión de 3 horas, los recuentos de neutrófilos declinaron por debajo de las 500 células/mm³, en 13% de los pacientes tratados con una dosis de 135 mg/m², comparados con el 27% observado en aquellos pacientes que recibieron una dosis de 175 mg/m² (p = 0,05). En el mismo estudio, la neutropenia severa (< 500 células/mm³) fue más frecuente al aplicarse la infusión de 24 horas que la de 3 horas; la duración de la infusión ejerció un impacto más fuerte sobre la supresión que la dosis. La neutropenia no parece aumentar con la exposición acumulativa y no parece ser ni más frecuente ni más severa para los pacientes previamente tratados con terapia de radiación.

Los casos de fiebre fueron bastante frecuentes (12% de todos aquellos cursos de tratamiento).

En 30% de los pacientes y en 9% de todos los cursos, se produjeron episodios infecciosos; estos episodios fueron fatales en 1% de los pacientes e incluyeron sepsis, neumonía y peritonitis. En el estudio ovárico de Fase "III", se reportaron episodios infecciosos en 19% de aquellos pacientes que ya habían recibido la dosis de 135 ó 175 mg/m² por una infusión de 3 horas. Las infecciones del tracto urinario así como aquéllas que afectan el tracto respiratorio superior fueron las complicaciones infecciosas que se reportaron con mayor asiduidad.

Los casos de trombocitopenia no fueron tan habituales y casi nunca severos (< 50.000 células/mm³). 20% de los pacientes evidenciaron una caída en el recuento de sus plaquetas por debajo de las 100.000 células/mm³ al inicio de su peor nadir. Entre los 812 pacientes, se

reportaron episodios de hemorragia en 4% de todos los cursos de tratamiento y en alrededor del 14% de los pacientes; sin embargo, los peores episodios hemorrágicos fueron localizados y la frecuencia de estos eventos no guardó relación alguna con la dosis de paclitaxel y frecuencia empleada en su administración. En el estudio ovárico de Fase "III", se reportaron episodios hemorrágicos en 10% de los pacientes que recibieron la dosis de 135 ó 175 mg/m² por una infusión de 3 horas; ningún paciente tratado con la infusión de 3 horas recibió las transfusiones de plaquetas.

Se observó anemia (Hb < 12 g/dL) en 78% de todos los pacientes, siendo severa (Hb < 8g/dL) en 16% de los casos. No se notó ninguna relación coherente entre la dosis o cronograma de administración y la frecuencia de la anemia. Entre todos los pacientes con una línea de base normal de hemoglobina, el 69% de volvió anémico durante el transcurso del estudio y sólo un 7% tuvo anemia severa. Se requirieron transfusiones de eritrocitos en 25% de todos los pacientes y en 12% de todos aquéllos que presentaban niveles de línea de base normal de hemoglobina.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Todos los pacientes fueron premedicados antes de la administración de la dosis de paclitaxel (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES. Reacciones de hipersensibilidad). La frecuencia y severidad de la hipersensibilidad no se vieron afectadas por la dosis de paclitaxel y la frecuencia empleada en su administración.

La infusión de 3 horas no estaba asociada con un mayor aumento de la hipersensibilidad, cuando se las comparó luego de aplicarse la infusión de 24 horas.

Se observaron reacciones de hipersensibilidad en 20% de todos los cursos y en 41% de todos los pacientes. Estas reacciones resultaron ser severas en menos del 2% de los pacientes y en el 1% de los cursos de tratamiento.

No se registró ninguna reacción severa con posterioridad al tercer curso, mientras que los síntomas severos se produjeron, por lo general, dentro de la primera hora de la infusión de paclitaxel. Durante estas reacciones severas, los síntomas más frecuentes fueron: disnea, ruborización, dolor de pecho y taquicardia.

Las menores reacciones de hipersensibilidad consistieron fundamentalmente en: ruborización (28%), erupciones (12%), hipotensión (4%), disnea (2%), taquicardia (2%) e hipertensión (1%). La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad permaneció relativamente estable durante el tratamiento.

Se recibieron muy pocos informes avalando la ocurrencia de escalofríos y dolores de espalda vinculados con las reacciones de hipersensibilidad.

Cardiovasculares: Durante las primeras 3 horas de la infusión, se observó hipotensión en el 12% de todos los pacientes y en 3% de todos los cursos administrados. Se produjo bradicardia, durante las primeras 3 horas de infusión, en el 3% de todos los pacientes y en 1% de todos los cursos. En el estudio ovárico de Fase "III", ni la dosis de paclitaxel ni el cronograma empleado en su administración, afectaron la frecuencia de la hipotensión y bradicardia. Estos cambios en los signos vitales no llegaron a provocar ningún síntoma, ni requirieron ninguna terapia específica ni discontinuación de tratamiento.

Tampoco, las frecuencias de hipotensión y bradicardia se vieron influenciadas por la terapia previa con antraciclinas.

Significativos efectos cardiovasculares posiblemente relacionados con paclitaxel ocurrieron en alrededor del 1% de los pacientes.

Estas reacciones incluían síncope, anormalidades rítmicas, hipertensión o diversas trombosis. Uno de los pacientes con síncope, tratado con paclitaxel con una dosis de 175 mg/m², durante el término de 24 horas, evidenció una hipotensión progresiva y murió.

Las anomalías en los resultados registrados por el ECG (electrocardiograma) fueron comunes en los pacientes situados en la línea de base. Las anomalías del ECG, durante el desarrollo del estudio, por lo general no resultaron en síntomas, no fueron dosis-limitantes y no exigieron ninguna intervención.

Las anomalías del ECG se notaron en el 23% de los pacientes analizados.

Entre aquellos pacientes con un ECG normal, antes del ingreso al estudio en cuestión, 14% de los pacientes desarrolló un registro anormal mientras participaba del estudio.

Las modificaciones de los resultados del ECG, que se reportaron con mayor asiduidad, fueron las anomalías de la repolarización no específica, bradicardia y taquicardia del seno y latidos prematuros. Entre aquellos pacientes con un ECG normal en la línea de base, la terapia previa con antraciclinas no logró influenciar la frecuencia de las anomalías de los resultados registrados.

Raramente se reportaron casos de infarto del miocardio.

En aquellos pacientes que se habían sometido a otra quimioterapia, en especial antraciclinas, se reportaron trastornos congestivos cardíacos (Ver PRECAUCIONES. Interacciones de la Droga).

Se reportaron escasos informes de fibrilación auricular y taquicardia Supraventricular.

Respiratorias:

Se comunicaron aislados reportes de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y embolia pulmonar.

Neurológicas:

La frecuencia y severidad de las manifestaciones neurológicas fueron dosis-dependientes pero no se vieron influenciadas por el tiempo de duración de la infusión aplicada. Se observó neuropatía periférica en 60% de todos los pacientes (3% severa) y en 52% (2% severa) de los pacientes sin neuropatía preexistente. La frecuencia correspondiente a la neuropatía periférica aumentó con la dosis acumulativa.

Los síntomas neurológicos fueron observados en 27% de los pacientes luego del primer curso de tratamiento, y en 34 - 51%, del segundo al décimo curso

La neuropatía periférica fue la causa por la cual se discontinuó paclitaxel en el

1% de los pacientes. Transcurridos varios meses de discontinuación de paclitaxel, los síntomas sensoriales mejoraron o se resolvieron.

La incidencia de síntomas neurológicos no aumentó en el subconjunto de pacientes previamente tratados con Cisplatino. Las neuropatías preexistentes provenientes de terapias anteriores no constituyen una contraindicación para la terapia con paclitaxel.

Aparte de la neuropatía periférica, varios eventos neurológicos, luego de la administración de paclitaxel, se produjeron muy raramente: síncope, ataxia y neuroencefalopatía.

Se han recibido muy pocos informes respecto de neuropatía autónoma que resultó en un íleo paralítico. Asimismo, se reportaron casos de trastornos en el nervio óptico o demás dificultades de naturaleza visual (escintilación del escotoma), en especial en aquellos pacientes que habían recibido dosis más elevadas que las que se suele recomendar. En general, estos efectos han sido reversibles. No obstante, muy pocos informes se ocuparon de destacar la presencia de potenciales visuales anormales en pacientes. Esto sugiere que se produce un persistente daño del nervio óptico.

Artralgia. Mialgia:

No se observó ninguna relación coherente entre la dosis y cronograma de administración de paclitaxel y la frecuencia y grado de severidad de artralgia/mialgia. 60% de todos los

pacientes tratados experimentaron artralgia/mialgia; 8% evidenciaron síntomas severos. Los síntomas fueron por lo general transitorios y tuvieron lugar de dos a tres días después de la administración de paclitaxel. La frecuencia y grado de severidad de los síntomas musculoesqueléticos percibidos permanecieron invariables a lo largo de todo el período de tratamiento.

Hepáticas:

No se observó ninguna relación coherente entre las anomalías del funcionamiento hepático y la dosis, o frecuencia de administración en sí, de paclitaxel.

Entre los pacientes que presentaban un valor de línea de base normal para las funciones hepáticas, 5%, 22% y 19% evidenciaron elevaciones de la bilirrubina, fosfatasa y ASAT, respectivamente. La exposición prolongada a paclitaxel inyectable no está asociada con la toxicidad hepática acumulativa.

Se recibieron muy pocos informes avalando la posibilidad de necrosis hepática y de encefalopatía hepática que provocaban un desenlace fatal.

Gastrointestinales (GI):

Náuseas/vómitos, diarrea y mucositis fueron reportadas en alrededor del 52%, 38% y 31% de todos los pacientes, respectivamente.

Estas manifestaciones fueron generalmente leves a moderadas.

La mucositis fue cronograma dependiente y se produjeron con mayor frecuencia en la infusión de 24 horas que en aquella de 3 horas de duración.

Se recibieron muy pocos informes de obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica y deshidratación.

Reacciones en el sitio donde se aplica la inyección:

Estas reacciones, incluyendo las secundarias a 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 fundamentado la existencia de episodios más severos tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación cutánea, necrosis y fibrosis. 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.

Efectos Adversos Clínicos:

Se observó alopecia en el 87% de los pacientes. Se percibieron cambios cutáneos temporarios producto de las reacciones de hipersensibilidad por la administración de paclitaxel.

Por el contrario, no llegó a advertirse ninguna otra clase de toxicidad cutánea.

Fueron escasos los cambios que se notaron en las uñas (cambios en la pigmentación o decoloración en la capa de la uña; solo 2%).

Se reportó edema en 21% de todos los pacientes (17% de aquéllos sin edema registrado en los valores de la línea de base); solo un 1% evidenció edema severo, y ninguno de estos

pacientes debieron experimentar una discontinuación del tratamiento. Fundamentalmente, el edema resultó ser focal y estar relacionado con la enfermedad padecida.

Se observó edema en 5% de todos los cursos para aquellos pacientes con línea de base normal, y no aumentó dicho porcentaje, con el paso del tiempo a medida que iba efectuándose el estudio.

Se recibieron muy pocos informes de anormalidades cutáneas relacionados con el tema de la radiación.

De la misma manera, muy pocos informes de neumonitis producto de la radiación se recibieron en el caso de los pacientes sometidos a una radioterapia concurrente.

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 náuseas. Luego de una exposición tópica, se detectaron ardor y enrojecimiento.

Posología y método de administración:

Nota

No se recomienda el contacto del concentrado sin diluir con dispositivos o componentes utilizados para la preparación de soluciones para infusión que contengan PVC. Para minimizar la exposición del paciente con plásticos que contengan DEHP ([di-(2-etilhexil) ftalato]), el cual puede ser liberado desde las bolsas que contenga PVC, la solución de PANATAXEL® debe ser almacenada en botellas de vidrio o polipropileno o bolsas de plástico de polipropileno o poliolefina, y ser administrado a través de guías de polietileno.

Todos los pacientes deben ser premedicados con el objeto de prevenir reacciones de hipersensibilidad severa. Dicha premedicación puede consistir en:

- a) 20 mg de dexametasona por vía oral 12 y 6 horas antes de la administración de PANATAXEL®
- b) 50 mg de difenhidramina o un equivalente, por vía intravenosa 30 a 60 minutos antes del PANATAXEL® y
- c) 300 mg de cimetidina ó 50 mg de ranitidina, por vía intravenosa 30 a 60 minutos antes del tratamiento con PANATAXEL®.

Cáncer de ovario

Pacientes vírgenes de tratamiento para el cáncer de ovario. Se recomienda una dosis de PANATAXEL®:

- a) PANATAXEL® 175 mg/m² en forma intravenosa a pasar en tres horas, seguido por Cisplatino 75 mg/m² ó
- b) PANATAXEL® 135 mg/m² en infusión continua de 24 horas, seguido por Cisplatino 75 mg/m².

Pacientes previamente tratadas. En esta clase de pacientes la dosis y esquemas de PANATAXEL® pueden ser varios. No se ha encontrado el régimen óptimo de tratamiento. La dosis recomendada de PANATAXEL® es de 135 a 175 mg/m² en forma intravenosa, a pasar en tres horas cada tres semanas.

Cáncer de pulmón a células no pequeñas

Se recomienda una dosis de PANATAXEL® de 135 mg/m² en infusión de 24 horas, seguido de Cisplatino 75 mg/m². Este esquema se repetirá cada tres semanas.

Sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA

Se recomienda una dosis de PANATAXEL® de 135 mg/m² a pasar en tres horas en forma intravenosa cada tres semanas ó 100 mg/m² con un mismo tiempo de infusión, pero cada dos semanas. Este último esquema se recomienda en pacientes con bajo performance status.

Por el cuadro clínico de estos pacientes (inmunosupresión), se recomiendan las siguientes modificaciones:

Reducir la dosis de dexametasona a 10 mg “por boca”;

Iniciar o repetir el tratamiento con PANATAXEL® sólo si el recuento de neutrófilos es al menos de 1.000 células/mm³;

Reducir las dosis subsecuentes de PANATAXEL® en un 20%, en aquellos pacientes que experimenten neutropenia severa (neutrófilos < 500 células/mm³ por una semana o más);

Iniciar en forma concomitante factores de crecimiento hemopoyético (GCSF) si está clínicamente indicado.

Cáncer de mama

Adyuvancia: la dosis recomendada de PANATAXEL® es de 175 mg/m² en forma intravenosa a pasar en tres horas cada tres semanas, por cuatro cursos.

Estos deben aplicarse en forma secuencial luego del esquema de combinación que contenga doxorrubicina. En los ensayos clínicos el esquema que se utilizó fue doxorrubicina – ciclofosfamida.

Enfermedad metastática: Se recomienda una dosis de PANATAXEL® de 175 mg/m² administrado en forma intravenosa en tres horas, cada tres semanas.

En aquellos pacientes que presenten indicios de neutropenia severa (< 500/mm³) después de los 7 días de la aplicación o indicios de una neuropatía periférica severa; las dosis deben reducirse un 20% o más en las sesiones siguientes.

Los cursos de administración de paclitaxel no deberán reiterarse hasta que el recuento de neutrófilos alcance por lo menos 1.500 células/mm³, mientras que el valor correspondiente al recuento de plaquetas sea de, al menos, 100.000 células/mm³. Aquellos pacientes que experimentaron neutropenia severa (con neutrófilos por un valor de < 500 células/mm³), durante una semana o más aún, o bien que experimentaron neuropatía periférica severa, durante la terapia con paclitaxel, deberán hacer que la dosis se reduzca en un 20 % en los siguientes cursos de administración de paclitaxel. La incidencia de la neurotoxicidad y la severidad de la neutropenia aumentan con la dosis.

PRECAUCIONES EN MATERIA DE PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

PANATAXEL® es una droga anticancerígena citotóxica y, en tal sentido, tal como sucede con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe tenerse mucho cuidado cuando se manipula PANATAXEL®.

Se recomienda el uso de anteojos. Si la solución de PANATAXEL® entra en contacto con la piel, lávela inmediatamente con abundante cantidad de agua y jabón. Con posterioridad a la exposición tópica, se observaron efectos adversos tales como acantostesia, ardor y enrojecimiento. Si PANATAXEL® entra en contacto con la membrana mucosa, deberá lavarse la membrana 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 náuseas. 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 (Ver PRECAUCIONES: Reacciones en el sitio donde se aplica la inyección).

PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

PANATAXEL® debe diluirse antes de su infusión.

PANATAXEL® puede ser diluido en solución de cloruro de sodio 0,9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa en Ringer para llegar a una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

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 decoloración, antes de la administración siempre que el envase y la solución así lo permitan.

Al prepararlas, las soluciones pueden mostrar cierto enturbiamiento atribuible al vehículo de la formulación. No se notó ninguna pérdida significativa, con posterioridad a la entrega simulada de la solución por vía intravenosa, con un tubo por un filtro “en línea” (de 0,22 micrones). Los datos recolectados ante la presencia del plástico DEHP (es decir, el di-(2-etil-hexil)-Ftalato), indican que los niveles aumentan con el paso del tiempo y con la concentración cuando las soluciones son preparadas en envases de PVC. En consecuencia el uso de envases de PVC y de “sets” de administración de PVC no resulta recomendable. En tal sentido, las soluciones de paclitaxel deberán ser preparadas y almacenadas en frascos de vidrio, o en recipientes de polipropileno o poliolefina. Por lo tanto, no deberá utilizarse ningún “set” (equipo) de administración que contenga PVC en su material de elaboración.

PANATAXEL® deberá ser administrado a través de un filtro “en línea”, con una membrana microporosa no mayor a los 0,22 micrones.

La utilización de elementos para filtros, que poseen ya incorporados tubos de entrada y salida, recubiertos de PVC, no ha resultado en una liberación significativa del DEHP.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Cuando se administran dosis escaladas de paclitaxel (110 - 200 mg/m²) y de Cisplatino (50 ó 75 mg/m²), en infusiones secuenciales, se constata que la mielosupresión es más profunda cuando se administra luego de haberse suministrado Cisplatino, que en el orden inverso (es decir paclitaxel antes que

Cisplatino).

Los datos farmacocinéticos en estos pacientes evidenciaron un descenso en el clearance de paclitaxel de alrededor del 33% cuando paclitaxel fue administrado luego de la dosis de Cisplatino.

Según informes científicos, los niveles plasmáticos correspondientes a doxorrubicina (y su metabolito activo, doxorrubicinol) pueden verse incrementados cuando paclitaxel y doxorrubicina son administrados en forma combinada.

Hematología:

No deberá recurrirse a una terapia con PANATAXEL® en aquellos pacientes con recuentos en la línea de base de neutrófilos inferiores a la cantidad de 1.500 células/mm³. Durante el tratamiento con paclitaxel a fin de poder comprobar la existencia de mielotoxicidad, se recomienda la realización de un monitoreo frecuente del recuento periférico de la cantidad de células sanguíneas.

Los pacientes no deben volver a ser tratados con ciclos posteriores de paclitaxel hasta comprobar que el recuento de neutrófilos recupera el nivel de más de 1.500 células/mm³ mientras se observa que el nivel de plaquetas se recupera hasta alcanzar las 100.000 células/mm³. Se detectaron casos de neutropenia severa (con un valor menor de 500 células/mm³) durante 7 días o más aún, durante un curso de terapia con paclitaxel. En este caso, se recomienda una reducción del 20% de la dosis para los posteriores cursos de terapia.

Reacciones de Hipersensibilidad:

No deberá tratarse con paclitaxel inyectable a aquellos pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severa a los productos que contienen aceite de castor polioxietilado.

Para evitar la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad aún más severas, todos los pacientes tratados con paclitaxel deberán ser premedicados con corticosteroides (por ejemplo, dexametasona), difenhidramina y antagonistas

H2 (tales como cimetidina o ranitidina). El surgimiento de síntomas menores como, por ejemplo, ruborización, reacciones en la piel, disnea, hipotensión o taquicardia no requiere la interrupción del tratamiento. Sin embargo, aquellas reacciones más severas, tales como hipotensión que requiere su correspondiente tratamiento, o como la disnea que exige el uso de broncodilatadores, angioedema o urticaria generalizada implican una inmediata discontinuación de paclitaxel así como una terapia sintomática agresiva.

Aquellos pacientes que han desarrollado severas reacciones de hipersensibilidad no deberán someterse a un tratamiento con paclitaxel.

Cardiovasculares:

Con frecuencia se han observado hipotensión, bradicardia e hipertensión durante la administración de paclitaxel.

No obstante, en estos casos, no resulta necesario recurrir a un tratamiento de estas reacciones. En ocasiones, la administración de paclitaxel a través de infusiones debe interrumpirse o discontinuarse en virtud de la hipertensión inicial o recurrente.

Se recomienda un frecuente monitoreo de los signos vitales del paciente, en especial durante el transcurso de la primera hora de la infusión de paclitaxel siguiéndose un procedimiento por demás cuidadoso. No se requiere un continuo monitoreo cardíaco, salvo en los pacientes con serias normalidades de conducción (Ver ADVERTENCIAS).

Sistema Nervioso:

Si bien resulta frecuente la ocurrencia de neuropatía periférica, el desarrollo de una sintomatología más severa no es habitual y exige una reducción de la dosis de un 20%, en lo que respecta a los posteriores cursos de tratamiento con paclitaxel.

Hepáticas:

Existen evidencias que fundamentan el hecho de que la toxicidad de paclitaxel se incrementa en aquellos pacientes con enzimas hepáticas aumentadas. Debe tenerse mucho cuidado al administrar paclitaxel en aquellos pacientes con dificultades hepáticas moderadas a severas. Habrá que considerar los ajustes en materia de dosificación.

Reacciones en el sitio donde se aplica la inyección:

Estas reacciones, incluyendo las secundarias a 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 fundamentado la existencia de episodios más severos tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación cutánea, necrosis y fibrosis. 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.

Carcinogénesis. Mutagénesis Dificultades en materia de Fertilidad:

No se ha estudiado el potencial carcinogénico ofrecido por paclitaxel.

Se ha demostrado que paclitaxel ha resultado ser mutagénico en los sistemas de tests mamarios *in vitro* (se observaron aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) e *in vivo* (en los tests del micronúcleo en ratones); sin embargo este producto no induce mutagenicidad en el test de Ames y en el ensayo de la mutación del gen CHO/ HGPRT. Una vez administrado en una dosis de 1 mg/kg (es decir, 6 mg/m²), por vía intravenosa, paclitaxel produjo una baja fertilidad y toxicidad fetal en las ratas. De la misma manera, paclitaxel demostró ser un compuesto tóxico maternal y embriotóxico 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. (Ver ADVERTENCIAS).

Uso en Embarazo y lactancia:

Al ser administrado a embarazadas, puede causar daño fetal.

Este medicamento demostró ser embrio y fetotóxico tanto en ratas como conejos, disminuyendo la fertilidad en ratas.

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 aumentó la resorción y la cantidad de muertes embriofetales.

No se produjeron significativas alteraciones externas, esqueléticas o en el tejido suave. No se realizaron estudios sobre embarazadas.

Si paclitaxel es administrado durante el embarazo, o si la paciente tomare conocimiento de que está embarazada mientras está en pleno tratamiento con esta droga, la paciente deberá recibir información acerca del riesgo potencial que ofrece este medicamento.

Aquellas mujeres tendientes a embarazarse con suma facilidad, deberían saber que no deben quedar embarazadas mientras reciben este producto.

Mujeres en Etapa de Lactancia:

Se desconoce si la droga es excretada a través de la leche materna. Debido a que son muchas las drogas excretadas en la leche materna y debido al potencial de que puedan surgir reacciones adversas durante la etapa de lactancia, se recomienda discontinuar el amamantamiento mientras la paciente está en tratamiento bajo una terapia con paclitaxel.

Uso Pediátrico:

No se ha establecido en pacientes pediátricos el grado de seguridad y efectividad ofrecido por paclitaxel.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No existe ningún antídoto conocido para el tratamiento de la sobredosis de paclitaxel.

Las complicaciones primarias como consecuencia de una sobredosis de paclitaxel consistirían en la supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01CD01 Taxanos

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

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 las series anormales o “atados” de microtúbulos por todo el ciclo celular y múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

Con posterioridad a la administración intravenosa las concentraciones plasmáticas de paclitaxel declinaron de una manera bifásica.

La rápida declinación inicial representa la distribución al compartimiento periférico y la eliminación de la droga. La fase posterior se debe, en parte, a un eflujo relativamente lento de paclitaxel a partir del compartimiento periférico.

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

Los parámetros farmacocinéticos de paclitaxel luego de infusiones de 3 a 24 horas en niveles de dosis ubicados entre los 135 y 175 mg/m² fueron determinados en un estudio randomizado de Fase “III” que se realizó en pacientes con cáncer ovárico.

Según lo investigado, con la infusión de 24 horas, un aumento del 30% observado en la dosis administrada (135 mg/m² versus 175 mg/m²) incrementó la C_{max} en un 87%, mientras que la AUC (0 - ∞) siguió siendo proporcional.

No obstante con una infusión de 3 horas, para un incremento del 30% de la dosis, la C_{max} y la AUC (0 - ∞) fueron incrementadas en un 68% y 89%, respectivamente. El volumen medio aparente de distribución a estado constante, una vez administrada la infusión de 24 hs. varió de 227 a 688 l/m² indicando una extensiva distribución extravascular y/o el enlace tisular de paclitaxel.

La farmacocinética de paclitaxel fue también evaluada en pacientes adultos con cáncer que recibieron dosis únicas de 15 - 135 mg/m², administradas mediante infusiones de 1 hora (n = 15); de 30 - 275 mg/m², administradas mediante infusiones de 24 horas (n = 54) en estudios de Fase “I” y “II”.

Los estudios *in vitro* acerca del enlace a las proteínas séricas humanas, durante los cuales se utilizaron concentraciones de paclitaxel que variaban de

0,1 a 50 µg/ml, indican que entre el 89% y 98% de la droga experimenta enlaces. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectaron el enlace proteico observado con el paclitaxel.

Luego de producida la administración intravenosa de dosis de 15 a 275 mg/m², como infusiones de 1, 6 y 24 horas, los valores medios de las dosis únicas (SD) para la recuperación urinaria acumulativa de la droga inalterada oscilaban entre el 1,3% (0,5%) y el 12,6% (16,2%) de la dosis administrada, indicando un extenso clearance no renal. En el caso de 5 pacientes a los cuales se les administró una dosis de 225 ó 250 mg/m² de paclitaxel radiomarcado, como una infusión de 3 horas, una SE media de 71% (8%) de la radioactividad resultó ser excretada en la materia fecal durante el transcurso de 120 horas, mientras que el 14% (1%) fue recuperado en la orina. La recuperación total de radioactividad varió entre el 56% al 101% de la dosis administrada. Paclitaxel representaba un porcentaje medio del 5% de la radioactividad administrada recuperada en la materia fecal del paciente, mientras que los metabolitos, fundamentalmente el 6-hidroxi paclitaxel, explicaban ese equilibrio. Estudios *in vitro* realizados sobre los microsomas del hígado humano y con cortes de tejidos lograron demostrar que paclitaxel fue metabolizado especialmente al 6-hidroxi paclitaxel por el citocromo P450 de la isoenzima CYP2C8, y a los dos metabolitos

menores, el 3-hidroxi paclitaxel, y el 3-6 dihidroxi paclitaxel, por parte del CYP3A4. *In vitro*, el metabolismo de paclitaxel al 6-hidroxi paclitaxel fue inhibido por un determinado número de agentes (ketoconazol, verapamil, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, tenipósido, etopósido y vincristina). No obstante, las concentraciones utilizadas excedieron aquéllas que se hallaron *in vivo*, a continuación de las dosis terapéuticas normales. Testosterona, 17-etinil estradiol, eritromicina, ácido retinoico y quercetina, un inhibidor específico de la isoenzima CYP2C8, también logró inhibir la formación del 6-hidroxi paclitaxel *in vitro*. La farmacocinética de paclitaxel puede asimismo verse alterada *in vivo* como resultado de interacciones con compuestos que resultan ser sustratos, inductores o inhibidores de la CYP2C8 y/o CYP3A4.

No se ha efectuado investigación alguna sobre el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la disposición de paclitaxel.

Asimismo, no se llevaron a cabo estudios de investigación formales respecto de las posibles interacciones de paclitaxel con aquellos medicamentos administrados concomitantemente.

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

Manipulación de los Citostáticos

Para todos los procedimientos que comprendan la manipulación de compuestos citotóxicos se recomiendan guantes quirúrgicos desechables de látex. No deben emplearse guantes de cloruro de polivinilo (PVC) ya que algunos tipos son permeables a ciertos preparados.

Los guantes deben cambiarse de modo rutinario aproximadamente cada media hora cuando se trabaja continuamente con agentes citotóxicos. Después de una contaminación manifiesta los guantes deben ser inmediatamente desechados.

Debe utilizarse ropa de protección para todos los procedimientos que incluyen la preparación y eliminación de agentes citotóxicos. La ropa debe ser sin aberturas delanteras, con manga larga y puños cerrados (elásticos o de punto).

Toda la ropa potencialmente contaminada no debe emplearse fuera del área de trabajo.

Las manos deben lavarse a fondo antes de la colocación de los guantes y después de quitarse los mismos.

Debe tenerse cuidado en evitar pinchazos en los guantes y posibles autoinoculaciones.

Los viales deben llevarse a la presión ambiente con ayuda de un filtro hidrofóbico.

Antes de abrir las ampollas debe tenerse cuidado en asegurarse que no queda líquido en la parte superior de las mismas. Para reducir la formación de aerosoles debe colocarse alrededor del cuello de la ampolla una esponja de gasa humedecida con alcohol.

Cuando se manipulan viales sellados, la medida final del compuesto debe llevarse a cabo antes de sacar la aguja del tapón del vial y después de haberse equilibrado adecuadamente la presión.

Los agentes citotóxicos que se manejan en el área de tratamiento deben estar etiquetados adecuadamente (por ejemplo "Quimioterapia: utilizar adecuadamente").

Procedimientos de eliminación

Colocar los materiales contaminados en recipientes estancos y a prueba de perforaciones, adecuadamente identificados como residuos peligrosos.

Los residuos de compuestos citotóxicos deben transportarse de acuerdo con procedimientos establecidos para el material contaminado.

Los métodos más conocidos para su eliminación son:

Mediante incineración a altas temperatura considerada suficiente por la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA), para la destrucción de compuestos orgánicos.

Otro método de eliminación es enterrándolos en un vertedero de residuos peligrosos debidamente autorizado por la Entidad correspondiente.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2018.