

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	PACLITAXEL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución concentrada para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	6,0 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un vial con 5 mL, 16,7 mL, 25 mL ó 50 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	FÁRMACO URUGUAYO, Montevideo, Uruguay.
<b>Fabricante, país:</b>	FÁRMACO URUGUAYO, Montevideo, Uruguay.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M09-014-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de febrero 2009
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Paclitaxel	6,0 mg
Aceite de castor de polioxetilado	0.5 g
Alcohol absoluto c.s.p	1.0 mL
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.

### Indicaciones terapéuticas:

- Primera línea de tratamiento en el carcinoma avanzado de ovario en combinación con Cisplatino.
- Cáncer avanzado de mama luego de recaída a la quimioterapia de combinación de primera línea o recaída dentro de los seis meses de la quimioterapia adyuvante. La quimioterapia previa debería haber incluido un antraciclínico a no ser que estuviera clínicamente contraindicado.
- En combinación con cisplatino está indicado en primera línea de tratamiento en el cáncer de pulmón a pequeñas células en aquellos pacientes que no sean candidatos a cirugía potencialmente curativa y/o radioterapia.
- Segunda línea en el tratamiento del Sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA.

### Contraindicaciones:

El Paclitaxel está contraindicado en pacientes que tengan antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al Paclitaxel u otras drogas formuladas en aceite de ricino polietoxilado. No se debería utilizar el Paclitaxel en pacientes con tumores sólidos que tengan un conteo de neutrófilos inferior a 1500 cel/mm<sup>3</sup> o en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA con un conteo de neutrófilos inferior a 1000 cel/mm<sup>3</sup>. Insuficiencia hepática severa. Lactancia. No administrar vacunas a virus vivos durante el tratamiento. No utilizar concomitantemente antiretrovirales inhibidores de proteasa.

### Precauciones:

El Paclitaxel debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes antitumorales. Se han observado reacciones de hipersensibilidad severas. Todos los pacientes deberían recibir previamente al Paclitaxel premedicación en base a corticosteroides, difenhidramina y H<sub>2</sub> antagonistas.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Se debe transferir el contenido del vial a un envase de solución isotónica (cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5% o combinación isotónica de ambas) de manera de obtener una concentración final de Paclitaxel de 0,3 a 1,2 mg/mL. Verificar la transparencia de la dilución antes de la administración.

No se recomienda la utilización de frascos ni de tubuladuras de PVC para su administración.

Las soluciones de Paclitaxel deberían prepararse y almacenarse en frascos de vidrio o polipropileno y administrarse a través de tubuladuras de polipropileno.

Debe colocarse en la línea de infusión un filtro de 0.22 micrones.

Todos los pacientes deberían ser premedicados antes de la administración de Paclitaxel para prevenir severas reacciones de hipersensibilidad. Dicha premedicación puede consistir en Dexametasona 20 mg, vía oral, 12 y 6 horas antes del Paclitaxel, difenhidramina (o equivalente) 50 mg I.V. 30 a 60 minutos antes del Paclitaxel, y cimetidina 300 mg o ranitidina 50 mg I.V. 30 a 60 minutos antes del Paclitaxel.

**Efectos indeseables:**

**Hematológicos:** La mielosupresión es la toxicidad dosis limitante del Paclitaxel. La neutropenia, la toxicidad hematológica más importante, depende de la dosis y esquema de tratamiento y es generalmente rápidamente reversible. No parece incrementarse con la exposición acumulativa al Paclitaxel y no es ni más frecuente ni más severa en los pacientes previamente tratados con radioterapia.

En los protocolos en los que se administra con cisplatino la neutropenia febril puede ocurrir en un porcentaje que va del 65 al 75 %, sin embargo los episodios fatales son poco frecuentes del orden del 1 %. Se recomienda el uso de G-CSF en aquellos pacientes en los que se constata neutropenia severa.

La trombocitopenia no es frecuente y casi siempre es leve.

La anemia severa se observa en solo un 15% de los casos y hay una relación consistente entre la dosis, esquema de tratamiento y la anemia.

**Reacciones de hipersensibilidad:** Se observan reacciones de hipersensibilidad en el 20 % de las series de tratamiento y en el 40% de los pacientes. Estas reacciones son severas solamente en el 2% de los pacientes y 1% de las series de tratamiento. Las reacciones severas consisten en disnea, enrojecimiento, dolor precordial y taquicardia. Las reacciones leves son en general, enrojecimiento cutáneo, hipotensión, disnea, taquicardia, hipertensión.

**Cardiovascular:** los eventos severos debido al Paclitaxel a nivel cardiovascular son del 1 % de los pacientes y consisten en síncope, arritmias, hipertensión y trombosis venosa. Puede ocurrir insuficiencia cardíaca, particularmente en pacientes que han recibido previamente antraciclinas. Luego de la infusión puede observarse hipotensión y bradicardia.

**Neurológico:** La frecuencia y la intensidad de las reacciones neurológicas son dosis dependientes pero no están influenciadas por la duración de la infusión. La neuropatía periférica se observa en un porcentaje de aproximadamente el 60% pero solo en el 3% de los casos es severa. Otra toxicidad neurológica que se puede observar es la ataxia o la neuroencefalopatía pero en menos del 1% de los casos.

Gastro intestinal:

Las náuseas y los vómitos se ven en aproximadamente el 50% de los casos y la diarrea y la mucositis en 38% y 31% respectivamente. Estas manifestaciones son habitualmente de leves a moderadas.

Respiratorio: Neumonitis intersticial.

Otros: La alopecia se observa prácticamente en todos los pacientes. Cambios transitorios en la piel así como en las uñas se pueden observar, así como edema que se observa en el 5% de los pacientes aproximadamente.

**Posología y modo de administración:**

La dosis, la duración de la infusión y la periodicidad de la administración del Paclitaxel dependen de los protocolos clínicos en los que se lo utilice.

A modo de orientación se indican esquemas y dosis.

**En cáncer de ovario:** 175 mg/m<sup>2</sup> de Paclitaxel administrado en infusión de 3 horas de duración y Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días. Otro esquema es el siguiente: 135 mg/m<sup>2</sup> de Paclitaxel administrado en infusión de 24 horas de duración y Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días.

**En cáncer de mama** la dosis habitual es 175 mg/m<sup>2</sup> de Paclitaxel administrado en infusión de 3 horas. **En cáncer de pulmón** no a células pequeñas, la dosis habitual es 135 mg/m<sup>2</sup> de Paclitaxel administrado en infusión de 24 horas de duración y Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días.

**Sarcoma de Kaposi** relacionado al SIDA: Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> intravenoso en 3 horas cada 3 semanas o 100 mg/m<sup>2</sup> intravenoso en 3 horas cada 2 semanas (se recomienda asimismo disminuir la premedicación con Dexametasona, vigilar especialmente la mielosupresión ajustando las dosis de acuerdo a la misma, así como utilizar en caso necesario factores de crecimiento de granulocitos).

**Insuficiencia hepática:** Debe reducirse la dosis en caso de insuficiencia hepática.

**Insuficiencia renal:** No existen pautas para ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal.

**Uso en Pediatría:** No se ha establecido la seguridad y efectividad del uso de Paclitaxel en la población pediátrica.

**Uso en pacientes añosos:** Es esperable una mayor frecuencia de efectos adversos, particularmente mielosupresión, neuropatía y eventos cardiovasculares.

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

En un ensayo fase I cuando se administró Paclitaxel luego de cisplatino la mielosupresión fue más intensa. Los datos farmacocinéticos demostraron que cuando se administró el Paclitaxel luego del Cisplatino el clearance del Paclitaxel disminuyó en un 33%.

El metabolismo del Paclitaxel es catabolizado por el citocromo P<sub>450</sub>. Debería, por lo tanto, tenerse precaución cuando se administre el Paclitaxel con substratos conocidos del citocromo P<sub>450</sub>.

**Uso en embarazo y lactancia:**

Paclitaxel puede provocar daño fetal por lo que debe evitarse el embarazo durante el uso del producto. Se contraindica la lactancia durante el uso de Paclitaxel.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, no es aconsejable conducir ni hacer funcionar maquinaria.

**Sobredosis:**

No hay un antídoto para la sobredosis de Paclitaxel. Es esperable la presencia de severa mielosupresión, neurotoxicidad y mucositis por lo que deberán instaurarse las medidas sintomáticas y de soporte adecuadas.

**Propiedades farmacodinámicas:**

El Paclitaxel es un agente antitubulínico que promueve el ensamble de los microtúbulos de los dímeros de tubulina y los estabiliza previniendo la despolimerización. Esta estabilización resulta en la inhibición de la reorganización normal de la red de microtúbulos que es esencial durante la interfase y para las funciones mitóticas celulares.

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

Luego de la administración I.V. del Paclitaxel las concentraciones plasmáticas decaen de manera bifásica. La rápida disminución inicial representa la distribución al compartimiento periférico y la eliminación de la droga. La fase posterior es debida en parte al flujo relativamente lento del Paclitaxel desde el compartimiento periférico. El volumen medio de distribución en su estado estable cuando la infusión fue de 24 horas tuvo un rango entre 227 y 688 L/m<sup>2</sup>, indicando una extensa distribución extravascular y/o unión tisular de la droga.

Estudios in vitro de unión a proteínas plasmáticas indicaron que el Paclitaxel se une a las mismas entre el 89 y 98%. Los valores medianos de recuperación urinaria de Paclitaxel incambiado en la orina luego de la administración I.V., demostraron extenso clearance extra renal de la droga.

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

Para la eliminación y la información sobre seguridad, hay que seguir las directrices sobre la manipulación segura de los fármacos antineoplásicos. Evitar el contacto innecesario con el líquido. En caso de contacto de la solución con la piel, las mucosas o los ojos, lavar inmediatamente a fondo con agua. Para limpiar la piel se puede usar jabón.

**Fecha de aprobación/revisión del texto: 30 de diciembre 2018.**