

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PACLITAXEL
Forma farmacéutica:	Solución inyectable para infusión IV
Fortaleza:	6 mg/mL
Presentación:	Estuche con protección interior de poliuretano compuesto por un bulbo de vidrio incoloro con 16,7 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
Fabricante, país:	BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL. PVT. LTD., MUMBAI, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	034-15D1
Fecha de Inscripción:	11 de junio de 2015
Composición:	
Cada mL contiene:	
Paclitaxel	6,0 mg
Aceite de Castor Polioxilado	527,0 mg
Alcohol deshidratado	49,7% v/v
Agua para inyección c.s.p	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25° C. Protégase de la luz. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

Carcinoma de ovario:

En la quimioterapia de primera línea de cáncer de ovario, el Paclitaxel es indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado del ovario o con una enfermedad residual (> 1 cm) después de una laparotomía inicial, en combinación de Cisplatino.

En la quimioterapia de segunda línea del cáncer de ovario. El Paclitaxel es indicado para el tratamiento de carcinoma metastásico del ovario después del fallo de la terapia estándar conteniendo platino.

Carcinoma de Mama:

Este medicamento es indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama nódulo positivo, seguido de terapia con Antraciclina y Ciclofosfamida (AC). Debe ser estimado el tratamiento adyuvante con Paclitaxel como una alternativa para extender la terapia con AC.

Es indicado para el tratamiento inicial de cáncer de mama metastásico localmente avanzado con cualquier combinación con antraciclina en pacientes para quienes la terapia con antraciclina sea adecuada o en combinación con Trastuzumab, en pacientes quienes sobreexpresen el nivel de HER-2 a un nivel + 3, determinado por inmunohistoquímica y para quienes la antraciclina no es adecuada. Como agente simple, el Paclitaxel es indicado para el tratamiento de carcinoma metastásico de mama en pacientes en quienes ha fracasado, o no son candidatos a una terapia estándar conteniendo antraciclina.

Carcinoma avanzado de células no pequeñas del pulmón:

El Paclitaxel en combinación con Cisplatino es indicado en el tratamiento de carcinoma avanzado de células no pequeñas del pulmón (NSCLC) en pacientes que no son potenciales candidatos a la cirugía curativa y/o a la terapia por radiación.

Sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA:

Es indicado en el tratamiento de pacientes con sarcoma avanzado de Kaposi (SK) relacionado con SIDA en quienes ha fracasado el tratamiento previo con antraciclina liposomal.

Contraindicaciones:

Paclitaxel está contraindicado en pacientes con historia de reacciones de hipersensibilidad al Paclitaxel u otros medicamentos formulados en aceite de ricino polioxielido.

En los pacientes SK está también contraindicado con infecciones concurrentes, serias e incontrolables.

Precauciones:

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

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Paclitaxel es un medicamento contra el cáncer citotóxicos, se debe tener cuidados en el manejo de Paclitaxel. El uso de guantes es recomendable. Si la solución de Paclitaxel entra en contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente y con abundantemente agua y jabón. Si entra en contactos Paclitaxel con las membranas mucosas, se debe lavar inmediatamente con agua. En la inhalación han sido reportados, disnea, dolor torácico, ardor en los ojos, dolor de la garganta y náuseas.

No es recomendable el contacto del concentrado sin diluir con equipos de PVC plastificado o dispositivos utilizados para preparar las soluciones para infusión. Las soluciones diluidas de Paclitaxel deben almacenarse en botellas (de vidrio, polipropileno) o bolsas de plástico y administrado a través de sistemas de administración con revestimiento de polietileno. El Paclitaxel debe ser administrado a través de un filtro en línea con membrana de microporos menores o iguales a 22 µm.

Este medicamento debe ser usado bajo la supervisión de un médico especializado en el uso de agentes quimioterapéuticos para el cáncer. Pueden ocurrir significativas reacciones de hipersensibilidad, para las que deben estar disponibles equipos de apoyo.

Reacciones de hipersensibilidad significativas:

Están caracterizadas por disnea e hipotensión que requieren tratamiento, angioedema y urticaria generalizada ha ocurrido en menos del 1 % de los pacientes que reciben tratamiento con Paclitaxel después de una previa y adecuada medicación. Las reacciones probablemente son por medio de histaminas. En el caso de reacciones severas de hipersensibilidad, la infusión de Paclitaxel debe ser interrumpida inmediatamente e iniciada una terapia sintomática y no debe reemplazarse al paciente con esta droga.

Supresión de la médula ósea:

En primer lugar la neutropenia es la toxicidad limitante de dosis. Deben ser indicados frecuentes conteos de sangre. Los pacientes no deben ser tratados nuevamente hasta que la recuperación neutrofílica sea $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ para pacientes SK). En el estudio clínico con SK, la mayoría de los pacientes estuvieron recibiendo factor estimulación de colonia granulocito (G-CSF).

Conducciones cardíacas anormales severas:

Raramente pueden ser reportadas con el uso del Paclitaxel como agente simple. Si el paciente desarrolla conducción anormal significativa durante la administración de Paclitaxel, debe ser administrada una terapia apropiada y debe ser realizado un monitoreo cardíaco continuo durante las siguientes terapias con este medicamento. Han sido observadas hipotensión, hipertensión y bradicardia durante la administración con Paclitaxel, los pacientes son generalmente asintomáticos y no requieren tratamiento. Se recomiendan monitoreos frecuentes de los signos vitales durante la primera hora de administración con Paclitaxel. Eventos cardiovasculares severos son observados más frecuentemente en pacientes con NSCLC que en los que tienen carcinoma de ovario o de mama. En el estudio clínico SK relacionado con SIDA fue visto un solo caso de fallo cardíaco relacionado al Paclitaxel. Cuando el Paclitaxel es usado en combinación con Doxorubicina o Trastuzumab para el tratamiento inicial de cáncer de mama metastásico, se debe brindar mucha atención al monitoreo de la función cardíaca. Cuando los pacientes son candidatos al tratamiento con Paclitaxel en esas combinaciones, se debe realizar una valoración cardíaca al inicio que incluya historia, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o MUGA. Además la función cardíaca debe ser vigilada durante el tratamiento (ej: cada 3 meses). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardíaca y los médicos tratan de ser cuidadosos al valorar las dosis acumulativas administradas (mg/m^2) de antraciclina cuando se toman decisiones respecto a la frecuencia estimada de la función ventricular. Cuando las pruebas indican deterioro de la función cardíaca, incluso asintomático, los médicos tratan cuidadosamente de valorar el beneficio clínico del tratamiento contra el potencial daño cardíaco, incluyendo el daño potencialmente irreversible. Si aun así se administra el tratamiento, debe monitorearse la función cardíaca con más frecuencia (cada 1-2 ciclos). A pesar de que la ocurrencia de neuropatía periférica es frecuente, es raro el desarrollo de síntomas severos. En casos severos, es recomendada una reducción de la dosis de 20 % (25 % para pacientes SK) para todos los ciclos subsiguientes de Paclitaxel. En pacientes NSCLC y en pacientes con cáncer de ovario con tratamiento de primera línea, la administración de Paclitaxel, como una infusión de tres horas en combinación de Cisplatino, resultó de gran incidencia de neurotoxicidad severa tanto como agente simple y Ciclofosfamida seguida de Cisplatino.

Pacientes con disfunción hepática:

Puede incrementarse el riesgo de toxicidad, particularmente en mielosupresión grado III y IV. Esto no evidencia que la toxicidad del Paclitaxel se incrementa cuando es administrada como una infusión de 3 horas a pacientes con disfunción ligera del hígado. Cuando es dado como una infusión larga, puede verse incrementada la mielosupresión en pacientes con moderada a severa disfunción hepática. Los pacientes deben ser abiertamente monitoreados por el desarrollo de mielosupresión profunda. Se dispone de datos inadecuados para recomendar alteraciones de dosis en pacientes con ligera a severa disfunción hepática.

No existen datos disponibles para pacientes con colestasis severa de base. Los pacientes con insuficiencia hepática no pueden ser tratados con Paclitaxel. Debido a que el Paclitaxel contiene alcohol (396 mg/ml), debe tomarse en consideración a posibles efectos al SNC y otros efectos. Especiales cuidados deben tomarse para evitar la aplicación intraarterial, debido a que estudios en animales se observaron reacciones severas de tolerancia local después de ese tipo de aplicación.

Colitis pseudomembranosa:

Han sido raramente reportados casos, incluso en pacientes que no han sido tratados concomitantemente con antibióticos. Esta reacción puede ser considerada en el diagnóstico diferencial de casos con diarreas persistentes o severas ocurridas durante o a corto plazo después del tratamiento con Paclitaxel. Este medicamento en combinación con radiación del hígado puede contribuir al desarrollo de neumonitis intersticial, sin relacionarse a ellos en orden cronológico.

En pacientes SK, es rara la mucositis severa, si esto ocurre, debe ser reducida en 25 % la dosis de Paclitaxel.

Contiene etanol, puede disminuir la capacidad para producir o usar maquinarias.

Contiene aceite de castor polioxidado, puede causar reacciones alérgicas severas.

Efectos indeseables:

La siguiente discusión refiere la seguridad global en una base de datos de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con Paclitaxel como agente simple en estudios clínicos. Como la población SK es muy específica, un capítulo especial en un estudio clínico de 107 pacientes es presentado al final de esta sección. La frecuencia y seguridad de las reacciones adversas son generalmente similares entre los pacientes que reciben Paclitaxel para el tratamiento de cáncer de ovario, cáncer de mama o cáncer de pulmón de células pequeñas. Ninguna de las toxicidades observadas fue influenciada claramente por la edad. El efecto adverso más significativo y frecuente fue la supresión de la médula ósea. Ocurrió neutropenia severa (< 500 células/mm³) en el 28 % de los pacientes, pero no estuvo asociado a episodios de fiebres. Sólo el 1 % de los pacientes experimentó neutropenia severa en ≥ 7 días. Se reportó trombocitopenia en el 11 % de los pacientes. El 3 % de los pacientes, tuvieron un nadir de conteo de plaquetas $< 50\,000$ /mm³ al menos una vez mientras se estudiaron. Se observó anemia en el 64 % de los pacientes, pero fue severa (Hb < 5 mmol/L sólo en el 6 % de los pacientes y su incidencia está relacionada al estado de base de la hemoglobina. La nefrotoxicidad, particularmente neuropatía periférica parece ser más frecuente y severo con 175 mg/m² en infusión de 3 horas (neurotoxicidad del 85 %, 15 % severa) como con 13 mg/m² en una infusión por 24 horas (25 % neuropatía periférica, 3 % severa) cuando el Paclitaxel fue combinado con Cisplatino. En los pacientes con NSCLC y cáncer de ovario tratados con Paclitaxel por más de tres horas seguido por Cisplatino aparentemente hay un incremento en la incidencia de neurotoxicidades severas. Puede ocurrir neuropatía periférica seguida al primer ciclo y pueden empeorar con la creciente exposición al medicamento.

La neuropatía periférica puede ser la causa de la interrupción del tratamiento en pocos de los casos. Los síntomas sensoriales son comúnmente mejorados y resueltos con varios meses sin consumir Paclitaxel. Neuropatías preexistentes resultantes de terapias anteriores no son una contraindicación para el tratamiento con este medicamento.

Artralgia o mialgia afectaron al 60 % de los pacientes y fue severa en el 13 % de éstos. Una reacción hipersensibilidad significativa con posible resultado fatal (definida como hipotensión que requiere tratamiento, angioedema, aflicción respiratoria que requiere tratamiento con broncodilatador o urticaria generalizada) ocurrió en 2 (< 1 %) de los pacientes. Experimentaron reacciones hipersensibilidad menores el 34 % de los pacientes (17 % de todos los ciclos). Estas reacciones menores, principalmente rash y enrojecimiento no requieren de intervención terapéutica ni tampoco impiden la continuidad del tratamiento con Paclitaxel.

Las reacciones en el sitio de la inyección durante la administración intravenosa puede ser el primero en localizarse edema, dolor, eritema y endurecimiento; en ocasiones, la extravasación puede provocar celulitis. Peladura y mudanza de la piel fueron reportadas, algunas veces relacionadas a la extravasación. Puede ocurrir también decoloración de la piel. En este momento no se conoce el tratamiento específico para la extravasación.

La siguiente tabla relaciona los efectos adversos independientemente de la severidad asociada a la administración del Paclitaxel como simple agente. Este, administrado como una infusión a tres horas en un escenario metastásico (812 pacientes tratados en estudios clínicos) y como se reportó en la vigilancia post-comercialización del Paclitaxel. La frecuencia de los efectos adversos relacionados a continuación se definió usando la siguiente convención:

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro $\geq 1/10000 < 1/1000$ y muy raro ($\geq 1/10000$).

Infecciones y afecciones	<p>Muy común: infección (principalmente del tracto urinario e infecciones del tracto respiratorio superior), con casos reportados de resultado fatal.</p> <p>Poco común: shock séptico.</p> <p>Raro: neumonía, peritonitis, sepsis.</p>
Desórdenes sanguíneos y linfáticos	<p>Muy común: Mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia y sangramientos.</p> <p>Raro: neutropenia febril.</p> <p>Muy raro: Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico.</p>
Desórdenes del sistema inmune	<p>Muy común: reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rash y prurito).</p> <p>Poco común: reacciones significativas de hipersensibilidad que requirieron terapia (hipotensión, edema angioneurótico, aflicción respiratoria, urticaria generalizada, escalofríos, dolor en la parte trasera, dolor en el pecho, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión).</p> <p>Raro: Reacciones anafilácticas.</p> <p>Muy rara: Shock anafiláctico.</p>
Desórdenes en el metabolismo y nutrición	Muy rara: anorexia.
Desórdenes psiquiátricos	Muy rara: Estado de confusión.
Desórdenes del Sistema Nervioso	<p>Muy común: neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica).</p> <p>Rara: neuropatía motora (con debilidad distal menor resultante).</p> <p>Muy rara: neuropatía autonómica (íleo paralítico resultante e hipotensión ortostática), ataques de gran mal, convulsiones, encefalopatías, mareos, dolor de cabeza y ataxia.</p>
Desórdenes oculares	Muy rara: Disturbios del nervio óptico o visual particularmente en pacientes quienes han recibido una dosis más alta que la recomendada.
Desórdenes del laberinto y el oído	Muy rara: Ototoxicidad, pérdida de la audición,

	tinitus y vértigo.
Desórdenes cardíacos	<p>Común: bradicardia.</p> <p>Poco común: cardiomiopatía, taquicardia ventricular asintomático, síncope y bloque AV, infarto del miocardio.</p> <p>Muy rara: fibrilación auricular, taquicardia supraventricular.</p>
Desórdenes vasculares	<p>Muy común: hipotensión.</p> <p>Poco común: hipertensión, trombosis y tromboflebitis.</p> <p>Muy rara: Shock.</p>
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales	<p>Rara: disnea, efusión pleural, neumonía intersticial, fibrosis de pulmón, embolismo pulmonar, paro respiratorio.</p> <p>Muy rara: tos.</p>
Desórdenes gastrointestinales	<p>Muy común: náuseas, vómitos, diarreas, inflamación de las mucosas.</p> <p>Rara: obstrucción intestinal, perforación del intestino, colitis isquémica y pancreatitis.</p> <p>Muy rara: trombosis mesentérica, colitis pseudomembranosa, esofagitis, constipación, ascitis y colitis neutropénica.</p>
Desórdenes hepatobiliares	Muy rara: necrosis hepática, encefalopatía hepática (ambas con reportes de casos fatales).
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	<p>Muy común: alopecia.</p> <p>Común: cambios de la piel y uñas benignos y transitorio.</p> <p>Rara: Prurito, rash y eritema.</p> <p>Muy rara: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmico, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria y onicolisis (los pacientes en tratamiento debe usar protector solar en manos y pies).</p>
Desórdenes musculoesqueléticos, del tejido conectivo y la médula.	Muy común: artralgia y mialgia.
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	<p>Común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo edemas localizados, dolor y eritema, endurecimiento, extravasación en ocasión puede resultar en celulitis, fibrosis de la piel y necrosis de la piel).</p> <p>Rara: astenia, pirexia, deshidratación, edema, y malestar.</p>
Investigaciones	Común: elevación severa en AST (SGOT), elevación severa en la fosfatasa alcalina.

	Poco común: elevación severa en la bilirrubina. Rara: incremento en la creatinina en sangre.
--	---

En pacientes con cáncer de mama que recibieron Paclitaxel en tratamiento adyuvante seguido de AC experimentaron más toxicidad neurossensorial, reacciones de hipersensibilidad, artralgia, mialgia, anemia, infección, fiebre, náusea, vómitos y diarreas en los pacientes que recibieron AC solamente. Sin embargo, la frecuencia de estos eventos fue consistente con el uso del Paclitaxel como agente simple.

Tratamiento combinado:

La discusión siguiente refiere dos estudios mayores para la quimioterapia de primera línea del carcinoma de ovario (Paclitaxel + Cisplatino: 1050 pacientes); estudios Fase III en tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico: una investigando la combinación con Doxorrubicina (Paclitaxel + Doxorrubicina: 267 pacientes) y otra investigando la combinación con Trastuzumab (análisis de grupo planificado Paclitaxel + Trastuzumab: 188 pacientes) y dos estudios Fase III para el tratamiento de NSCLC avanzado (Paclitaxel + Cisplatino: 360 pacientes).

Cuando se administró una infusión por 3 horas para la quimioterapia de primera línea de cáncer de ovario, se reportaron como más frecuentes y severas neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad por pacientes tratados con Paclitaxel seguido por Cisplatino que en los pacientes tratados con Ciclofosfamida seguida de Cisplatino. La mielosupresión parece ser menos frecuente y severa con Paclitaxel seguido por Cisplatino comparada con Ciclofosfamida seguida por Cisplatino.

Para la terapia de primera línea en cáncer de mama metastásico, fueron más frecuentemente reportadas neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, fiebre y diarreas y con mayor severidad cuando el Paclitaxel (220 mg/mm²) fue administrado como infusión de 3 horas seguido y a las 24 h seguida por Doxorrubicina (50 mg/mm²) cuando se comparó con el tratamiento estándar FAC (5-FU 500 mg/mm², Doxorrubicina 50 mg/mm², Ciclofosfamida 500 mg/mm²). Parecieron ser menos frecuentes y severas las náuseas y los vómitos con el régimen Paclitaxel (220 mg/mm²) / Doxorrubicina 50 mg/mm² que el comparado con el régimen estándar FAC. El uso de esteroides puede contribuir a bajar la frecuencia y severidad de las náuseas y los vómitos en el grupo de Paclitaxel/Doxorrubicina.

Cuando el Paclitaxel se administró como una infusión a 3 horas en combinación con Trastuzumab para el tratamiento de primera línea con cáncer de mama metastásico, fueron reportados más frecuentemente los siguientes eventos independientes de la relación al Paclitaxel o Trastuzumab) que con Paclitaxel como agente simple:

fallo del corazón (8 % vs 1 %), infección (46 % vs 27 %), escalofríos (42 % vs 4 %), fiebre (47 % vs 23 %), tos (42 % vs 22 %), rash (39 % vs 18 %), artralgia (37 % vs 21 %), taquicardia (12 % vs 4 %), diarreas (45 % vs 30 %), hipertonia (11 % vs 3 %), herpes simple (12 % vs 3 %), herida accidental (13 % vs 3 %), insomnio (25 % vs 13 %), rinitis (22 % vs 5 %), sinusitis (21 % vs 7 %) y reacción en el sitio de la inyección (7 % vs 1 %). Algunas de estas diferencias de frecuencias pueden ser debidas al incremento del número y duración de los tratamientos con la combinación Paclitaxel y Trastuzumab vs el Paclitaxel como agente simple. Los acontecimientos severos presentaron los mismos índices de comparación.

Cuando la Doxorrubicina fue administrada en combinación con Paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico, fueron observadas anomalías en la contracción cardíaca (≥ 20 % reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda) en 15 % de los pacientes vs 10 % con régimen estándar FAC. Las fallas congestivas del corazón fueron observadas en un < 1 % en las dos combinaciones.

La administración de Paclitaxel en combinación con Trastuzumab en pacientes tratados previamente con antraciclina resultó en un incremento de la frecuencia y severidad de la disfunción cardíaca en comparación con pacientes tratados con Paclitaxel como agente simple (NYHA Case I/II 10 % vs 0 %; NYHA Case III y IV 2 % vs 1 %) y raramente puede ser asociado con la muerte. En estos casos raros todos los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado.

Neumonitis por radiación ha sido reportada en pacientes que recibían radioterapia concomitantemente.

Sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA:

Excepto por los efectos hepáticos y hematológicos indeseables, la frecuencia y severidad de las reacciones adversas fueron generalmente similares entre los pacientes SK y los pacientes tratados con monoterapia de Paclitaxel para otros tumores sólidos, basado en un estudio clínico incluyendo 107 pacientes.

Desórdenes en el sistema linfático y la sangre:

La supresión de la médula ósea fue la mayor toxicidad limitante de dosis. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante. Durante el primer ciclo de tratamiento ocurrió neutropenia severa (< 500 células/mm³) en el 20 % de los pacientes. Durante el período completo, fue observada una neutropenia severa en el 39 % de los pacientes, la neutropenia se presentó después de los 7 días en 41 % y durante 30-35 días en 8 % de los pacientes. Esta fue resuelta a los 35 días en todos los pacientes. La incidencia de la neutropenia Grado 4 después de 7 días fue del 22 %.

En el 14 % de los pacientes fue reportada fiebre neutropénica relacionada al Paclitaxel y en el 1,3 % de los ciclos de tratamiento. Hubo tres episodios sépticos fatales (2,8 %) durante la administración del Paclitaxel relacionado al producto medicinal.

Fue observada trombocitopenia en el 50 % de los pacientes, y fue severa (< 50000 células/mm³) en el 9 %. Sólo el 14 % experimentó una caída en el conteo de plaquetas < 75 células/mm³ al menos una vez durante el tratamiento. Fueron reportados sangramientos relacionados al Paclitaxel en menos del 3 % de los pacientes, pero fueron localizados episodios hemorrágicos.

La anemia (Hb < 11 g/dl) fue observada en 61 % de los pacientes y fue severa en el 10 % (Hb < 8 g/dl). Fueron requeridas transfusiones de sangre en el 21 % de los pacientes.

Desórdenes hepatobiliares:

Entre los pacientes (> 50 % en inhibidor de proteasa) con función normal de base del hígado, 28 %, 43 % y 44 %), respectivamente, tuvieron elevaciones de la bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST (SGOT). Para cada uno de esos parámetros los incrementos fueron severos en un 1 % de los casos.

Posología y método de administración:

Todos los pacientes deben ser previamente medicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H₂ antes del Paclitaxel. Ejemplo:

Medicamento	Dosis	Administración previa al Paclitaxel
Dexametasona	20 mg oral* o IV	Para administración oral: aproximadamente de 6 a 12 horas. Para administración intravenosa: 30 a 60 minutos.
Difenhidramina**	50 mg IV	30 a 60 minutos.

Cimetidina o	300 mg IV	30 a 60 minutos
Ranitidina	50 mg IV	

*de 8 a 20 mg para pacientes SK.

** o un antihistamínico equivalente Ej.: Clorfeniramina.

Preparación para administración intravenosa: Paclitaxel debe ser diluido antes de la perfusión. Paclitaxel debe diluirse en 0,9% de cloruro de sodio para inyección, USP, dextrosa al 5% para inyección, USP o en 0,9% de cloruro de sodio para inyección, USP, dextrosa al 5% en solución de Ringer a una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml. Las soluciones son física y químicamente estables durante 27 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y condiciones de iluminación de la sala. Tras la preparación, las soluciones pueden presentar turbidez, lo cual es atribuido al vehículo de la formulación.

Quimioterapia de primera línea de carcinoma de ovario:

A pesar de que regímenes de otras dosis están bajo investigación, es recomendado un régimen de combinación de Paclitaxel con Cisplatino. De acuerdo a la duración de la infusión, son recomendadas dos dosis de Paclitaxel: 175 mg/m² administrado intravenosamente por 3 h, seguido por Cisplatino a una dosis de 75 mg/m² cada tres semanas o 135 mg/m² de Paclitaxel en infusión por 24 horas, seguida por 75 mg/m² de Cisplatino, con tres semanas entre los ciclos.

Quimioterapia de segunda línea de carcinoma de ovario:

La dosis recomendada de Paclitaxel es 175 mg/m² administrado por un período de tres horas, con 3 semanas de intervalo entre los ciclos.

Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama:

La dosis recomendada de Paclitaxel es 175 mg/m² administrado por un período de tres horas, cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de tratamiento AC.

Quimioterapia de primera línea de carcinoma de mama:

El Paclitaxel debe ser administrado 24 horas después de la administración de la Doxorrubicina (50 mg/m²) cuando es usado en esta combinación, la dosis recomendada es de 220 mg/m² administrada intravenosamente por un período de tres horas, con tres semanas de intervalos entre ciclos. Cuando es usado en combinación con Trastuzumab, la dosis recomendada de Paclitaxel es de 175 mg/m² administrada intravenosamente por un período de tres horas, con tres semanas de intervalos entre ciclos. La infusión de Paclitaxel puede ser establecida el día siguiente a la primera dosis de Trastuzumab o inmediatamente después de las subsiguientes dosis, si la dosis precedente fue bien tolerada.

Quimioterapia de segunda línea de carcinoma de mama:

La dosis recomendada de Paclitaxel es 175 mg/m² administrado por un período de tres horas, con tres semanas de intervalo entre los ciclos.

Tratamiento de NSCLC avanzado:

La dosis recomendada de Paclitaxel es 175 mg/m² administrado por un período de tres horas, seguido por 80 mg/m² de Cisplatino, con tres semanas de intervalo entre los ciclos.

Tratamiento SK relacionado con SIDA:

La dosis recomendada de Paclitaxel es de 100 mg/m² administrado como infusión a 3 horas, cada dos semanas. Las subsiguientes dosis deben ser administradas de acuerdo a la tolerancia del paciente. El Paclitaxel no debe ser readministrado hasta que el conteo neutrofílico sea ≥ 1500 /mm³ (≥ 1000 para pacientes SK) y el conteo de plaquetas sea de 100000/mm³ (75000/mm³ para pacientes SK). Los pacientes con experiencia de neutropenia

severa (conteo neutrofílico $< 500/\text{mm}^3$ por más de 7 días) o neuropatía periférica deben recibir una reducción de dosis del 20 % para los ciclos subsiguientes (25 % para pacientes SK).

Pacientes con insuficiencia hepática:

Datos insuficientes están disponibles para recomendar alteraciones en las dosis en pacientes con daños hepáticos leves o moderados. Los pacientes con daño hepático severo no pueden ser tratados con Paclitaxel.

ESTABILIDAD:

Los viales sin abrir de Paclitaxel de inyección son estables hasta la fecha indicada en el envase cuando son almacenados entre los 20°C - 25°C (68°F -77°F), en el embalaje original. Los componentes en el vial de Paclitaxel en refrigeración pueden precipitar, pero se pueden disolver a temperatura ambiente con agitación lenta. Si se nota que la solución permanece turbia o el precipitado insoluble el vial debe desecharse. Las soluciones preparadas recomendadas para perfusión son estables a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y condiciones de iluminación de hasta 27 horas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El aclaramiento de paclitaxel no se altera por la premedicación con cimetidina. 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 la administración de cisplatino como agente único en los cánceres ginecológicos.

La eliminación de la doxorrubicina y sus metabolitos activos pueden ser reducidos cuando doxorrubicina y paclitaxel se administran en un corto intervalo de tiempo entre ellos, para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico paclitaxel debe administrarse 24 horas después de la doxorrubicina. El metabolismo de paclitaxel es catalizado, en parte, por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C8 y 3A4. Estudios clínicos han demostrado que la principal ruta metabólica en humanos es el metabolismo de paclitaxel a 6 α -hidroxi paclitaxel mediado por CYP2C8. La administración concomitante con ketoconazol, un potente y conocido inhibidor de CYP3A4, no inhibe la eliminación de paclitaxel en pacientes; por lo que ambos fármacos pueden ser administrados conjuntamente sin realizar ajustes de dosis.

Los datos disponibles sobre otras posibles interacciones entre paclitaxel y otros sustratos/inhibidores de CYP3A4 son limitados. Por lo tanto, se debe tener cuidado al administrar conjuntamente paclitaxel con medicamentos de inhibición conocida (p.e. eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo) o inductores (p.e. rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, efavirenz, nevirapina) así como con CYP2C8 o CYP3A4.

Los estudios llevados a cabo en pacientes con SK que consumían simultáneamente paclitaxel y varios tipos de medicamentos, sugieren que el aclaramiento de paclitaxel en el organismo es significativamente inferior en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no en presencia de indinavir.

La información disponible sobre las interacciones con otros inhibidores de la proteasa, es insuficiente. Por lo tanto, es necesario ser particularmente prudente durante la administración de paclitaxel en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de la proteasa.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos

Uso en Embarazo y lactancia:

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

El potencial carcinogénico de Paclitaxel no ha sido estudiado.

In Vitro el Paclitaxel ha demostrado ser clastogénico. El Paclitaxel no fue mutagénico en el test de Ames.

Uso durante el embarazo

Paclitaxel puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si el Paclitaxel es usado durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, el paciente debe ser informada del daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo.

Uso en Lactancia

No se sabe si el fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, se recomienda que se suspenda la lactancia si reciben tratamiento con Paclitaxel.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Paclitaxel en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Contiene etanol, puede disminuir la capacidad para producir o usar maquinarias.

Sobredosis:

No hay antídoto conocido para la sobredosis de Paclitaxel. Las principales complicaciones previstas de sobredosis consisten en la supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.

Propiedades farmacodinámicas:

Paclitaxel es un nuevo agente antimicrotubulares que promueve el ensamblaje de microtúbulos de dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización. Esto da como resultado la estabilidad en la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos que es esencial para las funciones vitales de las células en el curso de la interfase y la mitosis. Además, induce la formación anormal de paquetes y haces de microtúbulos durante todo el ciclo celular, así como la constitución de múltiples formaciones agrupadas (ásteres) de microtúbulos durante la mitosis.

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

Después de la administración intravenosa de Paclitaxel, disminuye las concentraciones plasmáticas en forma bifásica. La rápida disminución inicial representa la distribución en el compartimento periférico y una metabolización de la droga. El estudio in Vitro de unión a las proteínas de suero humano, utilizando concentraciones de Paclitaxel que van desde 0,1 hasta 50 mcg / ml, indicó un promedio de unión al fármaco de 89-98%, la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona, o difenhidramina no afectó la unión de Paclitaxel a la proteína.

Después de la administración intravenosa de 15-275 mg/m² dosis de Paclitaxel como 1-, 6-, o 24 horas infusiones de, los valores medios para la recuperación urinaria acumulada del fármaco no variaron y fueron entre 1,3 hasta 12,6% de la dosis recibida, lo cual indica un importante clearance renal.

Paclitaxel representó una media de recuperación de 5% de la radiactividad administrada en las heces, mientras que metabolitos, principalmente 6-hidroxi-paclitaxel, representaron el

equilibrio. En estudios in Vitro con microsomas de hígado humano y secciones de tejidos mostró que el Paclitaxel se metaboliza principalmente a 6-hidroxi paclitaxel por el Citocromo P450 isoenzima CYP2C8, y a dos metabolitos menores, 3'-p-hidroxi paclitaxel y 6, 3'-p-dihydroxi paclitaxel, por el CYP3A4.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 11 de junio de 2015.