

PACLTAXEL IMA  
PACLTAXEL 30 mg  
PACLTAXEL 100 mg  
PACLTAXEL 150 mg  
PACLTAXEL 300 mg

Solución inyectable  
Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

#### COMPOSICIÓN

Cada mL de concentrado para solución para perfusión contiene 6 mg de Paclitaxel.

Un vial de 5 mL contiene 30 mg de Paclitaxel.

Un vial de 16,7 mL contiene 100 mg de Paclitaxel.

Un vial de 25 mL contiene 150 mg de Paclitaxel.

Un vial de 50 mL contiene 300 mg de Paclitaxel.

Excipientes: aceite de castor polioxetilado; alcohol deshidratado.

#### INDICACIONES

**Cáncer de ovario:** En la quimioterapia de primera línea para el cáncer de ovario, el Paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma ovárico avanzado o enfermedad residual ( $> 1$  cm) tras la laparotomía inicial, en combinación con cisplatino o carboplatino.

En la quimioterapia de segunda línea para el cáncer de ovario, el Paclitaxel está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de ovario tras el fracaso de un tratamiento estándar con platino.

**Cáncer de mama:** En el tratamiento adyuvante, el Paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos tras el tratamiento con antraciclina y ciclofosfamida (AC). El tratamiento adyuvante con Paclitaxel debe considerarse como una alternativa a la prolongación del tratamiento con AC.

El Paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, ya sea en combinación con antraciclina, en pacientes para las que sea adecuado el tratamiento con antraciclina, o en combinación con trastuzumab, en pacientes con sobreexpresión de HER-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) de nivel 3+, determinada por inmunohistoquímica, y para quienes no sea adecuado el tratamiento con antraciclina.

Como único agente, el Paclitaxel está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de mama en pacientes que no sean candidatas o en las que haya fracasado un tratamiento estándar con antraciclina.

**Cáncer de Pulmón No Microcítico avanzado:** El Paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento del Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM) en pacientes que no sean candidatas a radioterapia o cirugía potencialmente curativa.

**Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA:** El Paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con Sarcoma de Kaposi (SK) avanzado asociado al SIDA en los que haya fracasado un tratamiento de antraciclina liposomal previo.

Los datos de eficacia que apoyan esta indicación son limitados.

#### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El Paclitaxel solo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo cualificado, en unidades especializadas en la administración de agentes citotóxicos.

Todos los pacientes deben haber sido premedicados con corticoesteroides, antihistamínicos y antagonistas H2 antes de recibir el concentrado para solución para perfusión de Paclitaxel 6 mg/mL, por ej.:

Medicamento	Dosis	Administración previa al Paclitaxel
dexametasona	20 mg oral* o IV	Para la administración oral: aproximadamente 12 y 6 horas; o bien, para la administración IV: 30 a 60 min
difenidramina**	50 mg IV	30 a 60 min
cimetidina o ranitidina	300 mg IV 50 mg IV	30 a 60 min

\*8-20 mg en pacientes con SK.

\*\* O un antihistamílico equivalente, por ej., dorféniramina.

#### Adultos y personas de edad avanzada

La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en el Paclitaxel debe administrarse por vía intravenosa a través de un filtro en línea con una membrana microporosa  $\leq 0,22$   $\mu$ m.

**Quimioterapia de primera línea para el cáncer de ovario:** Aunque se están investigando otros regímenes posológicos, se recomienda utilizar un régimen combinado de Paclitaxel y cisplatino. En función de la duración de la perfusión, se recomiendan dos dosis de Paclitaxel: Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de cisplatino a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, o Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>, en perfusión durante 24 horas, seguido de cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro.

**Quimioterapia de segunda línea para el cáncer de ovario:** La dosis recomendada de Paclitaxel es de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrada durante un período de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro.

**Quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama:** La dosis recomendada de Paclitaxel es de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrada durante un período de 3 horas cada 3 semanas durante cuatro ciclos, seguidos de un tratamiento de AC.

**Quimioterapia de primera línea para el cáncer de mama:** Cuando se utiliza en combinación con doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>), el Paclitaxel debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de Paclitaxel es de 220 mg/m<sup>2</sup>, administrada por vía intravenosa durante un período de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro. Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de Paclitaxel es de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrada por vía intravenosa durante un período de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro. La perfusión de Paclitaxel puede iniciarse al día siguiente a la primera dosis de trastuzumab o inmediatamente después de las siguientes dosis de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

**Quimioterapia de segunda línea para el cáncer de mama:** La dosis recomendada de Paclitaxel es de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrada durante un período de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro.

**Tratamiento del Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM) avanzado:** La dosis recomendada de Paclitaxel es de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrada durante un período de 3 horas y seguida de cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup>, con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro.

**Tratamiento del SK asociado al SIDA:** La dosis recomendada de Paclitaxel es de 100 mg/m<sup>2</sup>, administrada en perfusión intravenosa durante 3 horas cada 2 semanas.

Las dosis siguientes de Paclitaxel deben administrarse de acuerdo a la tolerancia de cada paciente. El Paclitaxel no debe volver a administrarse hasta que el recuento de neutrófilos sea  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.000/\text{mm}^3$  para los pacientes con SK) y el recuento de plaquetas sea  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$  para los pacientes con SK). Para los pacientes que presenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$  durante una semana o más) o neuropatía periférica grave debe reducirse la dosis un 20% en los siguientes ciclos (un 25% para los pacientes con SK).

**Pacientes con insuficiencia hepática:** No se dispone de datos adecuados para recomendar la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con Paclitaxel.

#### Uso pediátrico

No se recomienda el uso de Paclitaxel en niños y adolescentes (menores de 18 años) debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

#### Dilución

**Manipulación:** Al igual que ocurre con todos los agentes antineoplásicos, debe tenerse cuidado al manipular el Paclitaxel. La dilución debe llevarse a cabo en condiciones asepticas, en una zona designada y por personal con la formación adecuada. Deben utilizarse guantes protectores adecuados. Se deben tomar las precauciones necesarias para evitar el contacto con la piel y las membranas mucosas. En caso de contacto con la piel, lavar la zona afectada con agua y jabón. Tras la exposición tópica, se ha observado hirvimiento, ardor y enrojecimiento. En caso de contacto con las membranas mucosas, lavarlas exhaustivamente con agua. Tras la inhalación, se ha descrito disnea, dolor torácico, ardor de garganta y náuseas. Si se refrigeran los viales sin abrir, puede formarse un precipitado que vuelve a disolverse con poca o ninguna agitación al alcanzar la temperatura ambiente. Esto no afecta a la calidad del producto. Si la solución permanece turbia o se observa un precipitado insoluble, se debe desechar el vial. Tras varias punciones con aguja y extracciones del producto, los viales mantienen su estabilidad microbiológica, química y física durante un máximo de 28 días a 25 °C. Otros tiempos y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario. No debe utilizarse un dispositivo de aguja para dispensación de sustancias químicas ni dispositivos con púas similares, ya que pueden hacer que el tapón del vial se colapse y se pierda la integridad estéril.

**Preparación para la administración intravenosa:** Antes de la perfusión, el concentrado para solución para perfusión de Paclitaxel debe diluirse empleando una técnica aseptica en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5%, o en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% y dextrosa al 5%, o en solución de dextrosa al 5% en ringer inyectable, hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/mL.

La estabilidad química y física durante el uso de la solución preparada para perfusión se ha demostrado a 5 °C y a 25 °C durante 7 días, con una dilución en solución de dextrosa al 5%, y durante 14 días, una dilución en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asepticas controladas y validadas.

Una vez diluida, la solución es para un solo uso.

Una vez preparadas, las soluciones pueden mostrar cierta turbidez, que se atribuye al vehículo de la preparación y no se elimina por filtración. El concentrado para solución para perfusión de Paclitaxel 6 mg/mL debe administrarse a través de un filtro en línea con una membrana microporosa  $\leq 0,22$   $\mu$ m. No se han observado pérdidas significativas de potencia tras la administración simulada de la solución a través de un tubo IV equipado con un filtro en línea.

Se han comunicado casos raros de precipitación durante la perfusión de Paclitaxel, por lo general hacia el final del período de perfusión de 24 horas. A pesar de que no se ha diluido la causa de esta precipitación, es probable que esté relacionada con la sobresaturación de la solución diluida. Para reducir el riesgo de precipitación, el Paclitaxel debe utilizarse lo antes posible después de la dilución y debe evitarse la agitación o vibración excesivas. Los equipos de perfusión deben lavarse exhaustivamente antes de su uso. Durante la perfusión, debe inspeccionarse periódicamente la apariencia de la solución y se debe detener la perfusión si se observa precipitación.

Para minimizar la exposición del paciente al DEHP que pueda filtrarse de los equipos o bolsas para perfusión, y otros dispositivos médicos de PVC plastificado, las soluciones diluidas de Paclitaxel deben conservarse en frascos que no sean de PVC (de vidrio o polipropileno) o en bolsas de plástico (polipropileno, polidiolefina), y administrarse a través de equipos de administración revestidos de polietileno. El uso de dispositivos de filtración (como IVEX-2) que incorporen tubos cortos de entrada o salida de PVC plastificado no ha producido una filtración significativa de DEHP.

**Quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama:** La dosis recomendada de Paclitaxel es de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrada durante un período de 3 horas cada 3 semanas durante cuatro ciclos, seguidos de un tratamiento de AC.

#### CONTRAINDICACIONES

El uso de Paclitaxel está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al Paclitaxel o a cualquiera de los excipientes, en particular al aceite de ricino polioxetilado. El Paclitaxel está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. El Paclitaxel no debe utilizarse en pacientes con un recuento inicial de neutrófilos  $< 1.500/\text{mm}^3$  ( $< 1.000/\text{mm}^3$  para los pacientes con SK) o plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$  ( $< 75.000/\text{mm}^3$  en pacientes SK). En los casos de SK, el Paclitaxel también está contraindicado en pacientes con infecciones concomitantes graves y no controladas.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

El Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos para el cáncer. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad significativas, se debe disponer del equipo de apoyo adecuado. Los pacientes deben recibir un tratamiento previo con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H2. Cuando se utilice en combinación con cisplatino, el Paclitaxel debe administrarse antes que el cisplatino.

**Se han producido reacciones de hipersensibilidad significativas**, caracterizadas por disnea e hipotensión que exigieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada en < 1% de los pacientes tratados con Paclitaxel después de una premedicación adecuada. Estas reacciones están mediadas probablemente por histamina. En el caso de reacciones de hipersensibilidad graves, la perfusión de Paclitaxel debe suspenderse de inmediato, debe iniciarse un tratamiento sintomático y el paciente no debe volver a utilizar el medicamento.

**La supresión de la médula ósea** (principalmente la neutropenia) es la toxicidad limitante de la dosis. Deben implementarse controles hematológicos frecuentes. No se debe volver a tratar a los pacientes hasta que el recuento de neutrófilos se haya recuperado a  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.000/\text{mm}^3$  para los pacientes con SK) y el de plaquetas, a  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$  para los pacientes con SK). En el estudio clínico de pacientes con SK, la mayoría de los pacientes recibían tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener un mayor riesgo de toxicidad, en particular de mielosupresión de grado 3-4. No existen pruebas de que la toxicidad del Paclitaxel aumente cuando se administra en perfusión durante 3 horas a pacientes con función hepática ligeramente anormal. Cuando el Paclitaxel se administra como perfusión más prolongada, se puede observar un aumento de la mielosupresión en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de mielosupresión profunda. No se dispone de datos adecuados para recomendar la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se dispone de datos para pacientes con colestasis basal grave. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con Paclitaxel.

Con la administración de Paclitaxel como único agente se han descrito casos raros de **alteraciones graves de la conducción cardíaca**. Si los pacientes presentan alteraciones significativas de la conducción durante la administración de Paclitaxel, se les debe administrar un tratamiento adecuado y someterlos a vigilancia cardíaca continua durante el siguiente tratamiento con Paclitaxel. Durante la administración de Paclitaxel se ha observado hipotensión, hipertensión y bradicardia; habitualmente, los pacientes son asintomáticos y no suelen necesitar tratamiento. Se recomienda vigilar con frecuencia las constantes vitales, en particular durante la primera hora de perfusión de Paclitaxel. Los acontecimientos cardiovasculares graves fueron más frecuentes en pacientes con CPNM que en pacientes con cáncer de mama u ovario. Solo se observó un caso de insuficiencia cardíaca relacionada con el uso de Paclitaxel, en el estudio clínico de pacientes con SK asociado a SIDA.

Cuando se utiliza Paclitaxel en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial del cáncer metastásico de mama, se debe prestar atención a la vigilancia de la función cardíaca. Cuando los pacientes son candidatos al tratamiento con Paclitaxel en estas combinaciones, debe realizarse una valoración cardíaca inicial que incluya antecedentes, exploración física, ECG, ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). La función cardíaca debe seguirse vigilando durante el tratamiento (por ej., cada tres meses). Esta vigilancia puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardíaca y el médico responsable debe evaluar cuidadosamente la dosis acumulada (mg/m<sup>2</sup>) de antraciclina administrada a la hora de tomar decisiones respecto a la frecuencia de la valoración de la función ventricular. Cuando los resultados indiquen el deterioro de la función cardíaca, aunque sea asintomática, el médico responsable debe evaluar cuidadosamente los beneficios que supondría prolongar el tratamiento frente al riesgo de producir daños cardíacos, incluidos daños potencialmente irreversibles. Si se decide continuar con la administración, la vigilancia de la función cardíaca debe ser más frecuente (por ej., cada 1-2 ciclos).

A pesar de que la **neuropatía periférica** es frecuente, la aparición de síntomas graves es rara. En los casos graves, se recomienda reducir la dosis un 20% (un 25% para los pacientes con SK) en todos los ciclos posteriores de Paclitaxel. En pacientes con CPNM o con cáncer de ovario que recibían un tratamiento de primera línea, la administración de Paclitaxel en perfusión durante 3 horas en combinación con cisplatino aumentó la incidencia de neurotoxicidad grave en comparación con el cisplatino. La incidencia de neuropatía periférica es similar en pacientes tratados con Paclitaxel en perfusión durante 3 horas en combinación con cisplatino y en pacientes tratados con cisplatino en perfusión durante 24 horas.

Se debe tener especial cuidado de evitar la aplicación intraarterial de Paclitaxel, ya que en los estudios en animales que evaluaron la tolerancia local se observaron reacciones tisulares graves tras la aplicación intraarterial.

El uso de Paclitaxel en combinación con la radiación pulmonar, independientemente del orden cronológico, puede contribuir a la aparición de neumonitis intersticial.

En casos raros, se ha descrito **colitis pseudomembranosa**, incluso en pacientes que no habían sido tratados concomitantemente con antibióticos. Esta reacción debe tenerse en cuenta en el diagnóstico

diferencial de casos de diarrea grave o persistente durante o poco tiempo después del tratamiento con Paclitaxel.

En los pacientes con SK, la **mucositis grave** es rara. Si se producen reacciones graves, la dosis de Paclitaxel debe reducirse en un 25%.

#### Trastornos oculares

Se han notificado casos de agudeza visual reducida debido al Edema Macular Cistoide (EMC) durante el tratamiento con Paclitaxel y con otros taxanos. Los pacientes con deterioro de la visión durante el tratamiento con Paclitaxel deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo. Se debe interrumpir el tratamiento con Paclitaxel si se confirma un diagnóstico de EMC e iniciar un tratamiento adecuado.

Se ha demostrado que el Paclitaxel tiene efectos teratógenos, embriotóxicos y mutágenos en muchos sistemas experimentales. Por este motivo, tanto los varones como las mujeres en edad fértil que sean sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después del tratamiento. El uso de anticonceptivos hormonales está contraindicado en el caso de tumores positivos a receptores hormonales.

#### Advertencias sobre excipientes

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

Este medicamento contiene 50% (V/V) de etanol, que se corresponde con una cantidad de 20 g por dosis. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. La cantidad de alcohol de este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

#### INTERACCIONES

El adarameo de Paclitaxel no se altera por la premedicación con cimetidina.

**Cisplatino:** El régimen recomendado para la administración de Paclitaxel en la quimioterapia de primera línea del cáncer ovárico es administrar el Paclitaxel antes del cisplatino. Cuando el Paclitaxel se administra antes del cisplatino, el perfil de seguridad del Paclitaxel es coherente con el descripto para su uso como agente único. Cuando el Paclitaxel se administró después del cisplatino, los pacientes mostraron una mielosupresión más profunda y una disminución de aproximadamente un 20% en el efecto del Paclitaxel. En los cánceres ginecológicos, las pacientes tratadas con Paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de insuficiencia renal que las tratadas con cisplatino solo.

**Doxorubicina:** Debido a que la eliminación de la doxorubicina y de sus metabolitos activos puede reducirse cuando se administra Paclitaxel y doxorubicina muy próximos en el tiempo, el Paclitaxel para el tratamiento inicial del cáncer metastásico de mama debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina.

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

**Principios activos metabolizados en el hígado:** El metabolismo del Paclitaxel está catalizado, en parte, por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por tanto, en ausencia de estudios de interacciones farmacológicas, deberá proceder con precaución al administrar Paclitaxel de manera concomitante con medicamentos que son inhibidores conocidos de CYP2C8 o CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol y otros antimicóticos imidazoles, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, deferasirox, trimetoprima, clodipropina, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y neflínavir) porque la toxicidad del Paclitaxel podría aumentar debido a la mayor exposición al mismo. No se recomienda la administración concomitante de Paclitaxel con medicamentos que son inductores conocidos de CYP2C8 o CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) porque su eficacia podría verse comprometida debido a la menor exposición al Paclitaxel por CYP2C8 o CYP3A4.

#### FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

##### Embarazo

Los datos sobre el uso de Paclitaxel durante el embarazo en humanos son muy limitados. Se sospecha que el Paclitaxel puede causar graves anomalías congénitas si se administra durante el embarazo. Se ha demostrado que el Paclitaxel tiene efectos embriotóxicos y fetotóxicos en conejos, y reduce la fertilidad en ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, el Paclitaxel puede causar daños al feto si se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, no debe utilizarse Paclitaxel durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Tampoco debe utilizarse Paclitaxel en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que el estado clínico de la madre exija el tratamiento con Paclitaxel.

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

##### Lactancia

El uso de Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si el Paclitaxel se excreta en la leche materna. Los estudios en animales muestran que el Paclitaxel pasa a la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Paclitaxel.

## Fertilidad

El Paclitaxel causó esterilidad en ratas macho. Se desconoce la relevancia de estas observaciones para los humanos. Los pacientes varones deben informarse sobre la criopreservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento con Paclitaxel debido al riesgo de esterilidad irreversible.

## EFEKTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se ha demostrado que el Paclitaxel interfiera con esta capacidad. No obstante, cabe señalar que la formulación contiene alcohol.  
La capacidad para conducir o utilizar máquinas puede disminuir debido al contenido de alcohol de este medicamento.

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones en el lugar de la inyección durante la administración intravenosa pueden producir edema, dolor, eritema e induración localizados; en ocasiones, la extravasación puede producir celulitis. Se ha descrito muda o descamación de la piel, en ocasiones relacionadas con la extravasación. También puede producirse decoloración de la piel. Raramente se ha descrito la reaparición de reacciones cutáneas ("recuerdo") en el lugar de una extravasación previa tras la administración de Paclitaxel en un lugar diferente. Por el momento se desconoce el tratamiento específico para las reacciones a la extravasación.

A menos que se indique lo contrario, la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre pacientes que reciben Paclitaxel para el tratamiento de carcinoma de ovario, carcinoma de mama o CPNM son generalmente similares. Ninguna de las toxicidades observadas se ha visto claramente influenciadas por la edad.

El efecto indeseable más frecuentemente significativo fue la mielosupresión. Un 28% de los pacientes presentaron neutropenia grave ( $< 500$  células/mm $^3$ ), pero no se asoció con episodios febriles. Tan sólo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante  $\geq 7$  días. Se notificó trombocitopenia en el 11% de los pacientes. Durante el estudio, un 3% de los pacientes presentaron al menos en una ocasión, un nadir en el recuento de plaquetas ( $< 50.000$ /mm $^3$ ). Se observó anemia en un 64% de los pacientes, siendo grave (Hb  $< 5$  mmol/L) en tan sólo un 6% de ellos. La incidencia y gravedad de la anemia están relacionadas con los valores basales de hemoglobina.

Neurotoxicidad, fundamentalmente neuropatía periférica fue más frecuente y grave con 175 mg/m $^2$  en perfusión de tres horas (85% de neurotoxicidad, 15% severa) que con 135 mg/m $^2$  en perfusión de 24 horas (25% de neuropatía periférica, 3% severa) cuando se combinó Paclitaxel con cisplatino. En pacientes con CPNM, y pacientes con carcinoma de ovario tratados con Paclitaxel durante tres horas seguidos de cisplatino, apareció un incremento en la incidencia de neurotoxicidad grave. La neuropatía periférica puede presentarse después del primer ciclo y empeorar con posteriores exposiciones a Paclitaxel. En algunos casos, la neuropatía periférica fue la causa de la interrupción del tratamiento con Paclitaxel. Habitualmente, los síntomas sensitivos mejoraron o desaparecieron varios meses después de la suspensión de Paclitaxel. La presencia de neuropatías previas derivadas de la administración de otras terapias no constituye una contraindicación para el tratamiento con Paclitaxel. Ademá, se ha demostrado que las neuropatías periféricas pueden persistir durante más de 6 meses tras la interrupción de Paclitaxel.

En un 60% de los pacientes se detectó alergia o mialgia y en el 13% de ellos fue grave. Menos de un 1% de los pacientes tratados con Paclitaxel presentaron una reacción de hipersensibilidad significativa, potencialmente fatal (definida como hipotensión que precisó tratamiento, angioedema, distres respiratorio que requirió terapia broncodilatadora o urticaria generalizada). En 34% de los pacientes (17% de los estudios en curso) se presentaron reacciones de hipersensibilidad menores. Estas reacciones leves, principalmente rubor o rash, no precisaron tratamiento ni impidieron continuar la terapia con Paclitaxel.

**Edema Macular Cistoide (EMC):** Se han notificado casos de agudeza visual reducida debido al EMC durante el tratamiento con Paclitaxel y con otros taxanos. Los pacientes con deterioro de la visión durante el tratamiento con Paclitaxel deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo.

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

Se ha notificado Coagulación Intravascular Diseminada (CID), a menudo asociada a septicemia o fallo multiorgánico.

**Alopecia:** Se observó alopecia en el 87% de los pacientes, que fue de inicio repentino. Se prevé una pérdida de cabello pronunciada del >50% en la mayoría de los pacientes que experimentan alopecia. La tabla siguiente detalla las reacciones adversas asociadas a la administración de Paclitaxel como único agente como perfusión durante 3 horas para el cáncer metastásico (812 pacientes tratados en los estudios clínicos), tal como se notificó en la vigilancia post-comercialización\* del Paclitaxel.

La frecuencia de las reacciones adversas indicadas a continuación se define según la convención siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad.

Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: infección (principalmente de vías urinarias y de vías respiratorias altas), con casos de muerte descriptos Poco frecuentes: choque séptico Raras*: septicemia, peritonitis, neumonía Muy raras*: colitis pseudomembranosa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia Raras*: neutropenia febril Muy raras*: leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico

Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes: reacciones de hipersensibilidad leves (principalmente rubor y exantema) Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad significativa que exigen tratamiento (por ej.: hipotensión, edema angioneurótico, insuficiencia respiratoria, urticaria generalizada, escalofríos, dolor de espalda, dolor torácico, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diarrea e hipertensión) Raras*: reacciones anafilácticas Muy raras*: choque anafiláctico Frecuencia no conocida: broncoespasmo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras*: anorexia Raras: deshidratación Frecuencia no conocida*: síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy raras*: confusión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica)** Raras*: neuropatía motora (con debilidad distal leve) Muy raras*: convulsiones epilépticas, neuropatía (que produjo ileo paralítico e hipotensión ortostática), encefalopatía, convulsiones, mareos, ataxia, cefalea
Trastornos oculares	Muy raras*: alteraciones visuales (escotoma centelleante) y/o del nervio óptico, especialmente en pacientes que han recibido una dosis superior a la recomendada Frecuencia no conocida*: edema macular, fotopsia, flotadores vitreos
Trastornos del oído y del laberinto	Muy raras*: pérdida de audición, ototoxicidad, tinnitus, vértigo
Trastornos cardíacos	Frecuentes: bradicardia Poco frecuentes: infarto de miocardio, bloqueo AV y síncope, miocardiopatía, taquicardia ventricular asintomática, taquicardia con bigeminismo Raras: fallo cardíaco Muy raras*: fibrilación auricular, taquicardia supraventricular
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: hipotensión Poco frecuentes: trombosis, hipertensión, tromboflebitis Muy raras*: choque Frecuencia no conocida: flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras*: insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial, disnea, derrame pleural Muy raras*: tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea Raras*: obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis Muy raras*: trombosis mesentérica, esofagitis, estreñimiento, ascitis, colitis neutropénica
Trastornos hepatobiliares	Muy raras*: necrosis hepática, encefalopatía hepática (en ambos casos se notificaron resultados fatales).
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuentes: alopecia Frecuentes: alteraciones leves y transitorias de las uñas y de la piel. Raras*: prurito, erupción cutánea, eritema Muy raras*: síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, oncolisis (los pacientes deben protegerse las manos y los pies del sol). Frecuencia no conocida: Síndrome de entrodistesia palmaroplantar**
Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: alergia Frecuentes: reacciones leves y transitorias de las uñas y de la piel. Raras*: erupción cutánea, eritema Muy raras*: síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, oncolisis (los pacientes deben protegerse las manos y los pies del sol). Frecuencia no conocida: Síndrome de entrodistesia palmaroplantar**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: mucositis Frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección (incluye edema localizado, dolor, eritema, induración, en ocasiones la extravasación puede causar celulitis, fibrosis cutánea y necrosis cutánea). Raras*: astenia, pirexia, edema, malestar.
Exploraciones complementarias	Frecuentes: elevación importante de AST (SGOT), elevación grave de fosfatasa alcalina Poco frecuentes: elevación grave de bilirrubina Raras*: incremento de la creatinina sérica

\*\* Puede persistir durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento con Paclitaxel.

\*\*\* Notificado durante la experiencia post-comercialización de Paclitaxel.

Las pacientes con cáncer de mama tratadas con Paclitaxel como tratamiento adyuvante al AC experimentaron más toxicidad neurosensorial, reacciones de hipersensibilidad, alrágia/mialgia, anemia, infección, fiebre, náuseas y vómitos, y diarrea que las pacientes tratadas solo con AC. No obstante, la frecuencia de estas reacciones fue coherente con el uso de Paclitaxel como único agente, tal como se describió anteriormente.

## Tratamiento combinado:

Cuando se administró Paclitaxel en perfusión de 3 horas, seguido de cisplatino para la primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, apareció con mayor frecuencia y gravedad neurotoxicidad, alrágia/mialgia e hipersensibilidad en estos pacientes que en aquellos tratados con ciclofosfamida seguido de cisplatino. La mielosupresión fue menos frecuente y grave con Paclitaxel en perfusión de 3 horas seguido de cisplatino en comparación con ciclofosfamida seguida de cisplatino. En la quimioterapia de primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico, cuando se administró Paclitaxel (220 mg/m $^2$ ) en perfusión de 3 horas, 24 horas después de la doxorubicina (50 mg/m $^2$ ), se notificaron: neutropenia, anemia, neuropatía periférica, alrágia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea, con mayor frecuencia y más gravedad en comparación con los datos de la terapia standard FAC (5-FU 500 mg/m $^2$ , doxorubicina 50 mg/m $^2$  y ciclofosfamida 500 mg/m $^2$ ). En cambio, las náuseas y los vómitos fueron menos frecuentes y menos graves en el régimen de Paclitaxel (220 mg/m $^2$ ) / doxorubicina (50 mg/m $^2$ ) comparados con el régimen standard FAC. El uso de corticoesteroides podría haber contribuido a disminuir la frecuencia y gravedad de las náuseas y vómitos en la rama de Paclitaxel/doxorubicina.

Cuando Paclitaxel se administró en perfusión de 3 horas en combinación con trastuzumab para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, los siguientes acontecimientos (independientemente de su relación con Paclitaxel o trastuzumab) se notificaron más frecuentemente que con Paclitaxel como agente único: fallo cardíaco (8% vs 1%), infección (46% vs 27%), escalofríos (42% vs 4%), fiebre (47% vs 23%), tos (42% vs 22%), eritema (39% vs 18%), alrágia (37% vs 21%), taquicardia (12% vs 4%), diarrea (45% vs 30%), hipertensión (11% vs 3%), epistaxis (18% vs 4%), acné (11% vs 3%), herpes simple (12% vs 3%), lesión accidental (13% vs 3%), insomnio (25% vs 13%), rinitis (22% vs 5%), sinusitis (21% vs 7%) y reacción en el lugar de la inyección (7% vs 1%).

Algunas de estas diferencias en las frecuencias pueden deberse al mayor número y duración de los tratamientos con la combinación Paclitaxel/trastuzumab frente a Paclitaxel como agente único. Los acontecimientos graves se notificaron con una frecuencia similar para Paclitaxel/trastuzumab y Paclitaxel como agente único.

Cuando doxorubicina se administraba en combinación con Paclitaxel en cáncer de mama metastásico, se observaron anomalías en la contractilidad cardíaca ( $\geq 20\%$  de reducción de la fracción de eyeción ventricular izquierda) en el 15% de los pacientes frente al 10% del régimen standard FAC.

Se ha comunicado insuficiencia cardíaca congestiva en < 1% en ambas ramas de tratamiento, Paclitaxel/doxorubicina y estándar FAC. La administración de trastuzumab en combinación con Paclitaxel en pacientes previamente tratados con antraciclinas dio como resultado una frecuencia y gravedad aumentadas de disfunción cardíaca en comparación con pacientes tratados con Paclitaxel como fármaco único (New York Heart Association (NYHA) Clase II/III 10% frente a 0%; New York Heart Association (NYHA) Clase III/IV 2% frente a 1%) aunque raramente se ha asociado con la muerte (ver la ficha técnica de trastuzumab). En todos, excepto casos excepcionales, los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado.

Se han informado casos de neumonitis por radiación en pacientes que recibieron radioterapia concurrente.

## Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA:

Excepto en el caso de las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (ver más adelante), la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas son similares, en general, en los pacientes con SK y en los pacientes que reciben Paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, según un estudio clínico que induyó a 107 pacientes.

## Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

La supresión de la médula ósea fue la principal toxicidad limitante de la dosis. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante. Durante el primer ciclo de tratamiento, el 20% de los pacientes presentó neutropenia grave ( $< 500$  células/mm $^3$ ). Durante todo el período de tratamiento, se observó neutropenia grave en el 39% de los pacientes. La neutropenia persistió durante > 7 días en el 41% de los pacientes y durante 30-35 días en el 8% de los pacientes. Se resolvió antes de 35 días en todos los pacientes a los que se realizó un seguimiento. La incidencia de neutropenia de grado 4 con una duración  $\geq 7$  días fue del 22%.

Se describió fiebre neutropénica asociada al Paclitaxel en el 14% de los pacientes y en el 1,3% de los ciclos de tratamiento. Durante la administración de Paclitaxel, se produjeron 2 episodios de septicemia (2,8%) relacionados con el medicamento que ocasionaron la muerte del paciente.

Se observó trombocitopenia en el 50% de los pacientes y fue grave ( $< 50.000$  células/mm $^3$ ) en el 9% de ellos. Solo el 14% experimentó un descenso en el recuento de plaquetas  $< 75.000$  células/mm $^3$  al menos una vez durante el tratamiento. Se describieron episodios hemorrágicos relacionados con el uso de Paclitaxel en < 3% de los pacientes, pero fueron episodios hemorrágicos localizados.

Se observó anemia (Hb  $< 11$  g/dL) en el 61% de los pacientes, y fue grave (Hb  $< 8$  g/dL) en el 10%. El 21% de los pacientes necesitó transfusiones de hemáties.

## Trastornos hepatobiliares:

Entre los pacientes ( $> 50$  tratados con inhibidores de la proteasa) con función hepática basal normal, el 28%, 43% y 44% presentaba aumento de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y la AST (SGOT), respectivamente. Para cada uno de estos parámetros, los aumentos fueron graves en el 1% de los casos.

## SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de Paclitaxel. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente. El tratamiento debe dirigirse a las principales toxicidades esperadas, que son supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

• Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 y 0800 - 444 - 8694.

• Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 - 333 - 0160.

• Optativamente otros centros de intoxicación.

## FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos (taxanos).

Código ATC: L01CD01.

El Paclitaxel es un agente antimicrotúculo que favorece el ensamblaje de microtúculos a partir de dímeros de tubulina y estabiliza los microtúculos evitando la despolimerización. Esta estabilidad ocasiona la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúculos esencial para la interfase vital y las funciones mitóticas celulares. Además, el Paclitaxel induce la formación de matrices o haces anormales de microtúculos a lo largo de todo el ciclo celular y la formación de varios astéres de microtúculos durante la mitosis.

## FARMACOCINÉTICA

Tras la administración intravenosa, el Paclitaxel muestra una disminución bifásica de las concentraciones plasmáticas. La farmacocinética del Paclitaxel se determinó tras infusiones de 3 y 24 horas, en dosis de 135 y 175 mg/m $^2$ . Las estimaciones de la semivida terminal media oscilaron entre 3,0 y 52,7 horas, y las medias no compartimentalizadas de adarmentamiento total del organismo oscilaron entre 11,6 y 24,0 L/h/m $^2$ , el adarmentamiento total del organismo pareció disminuir al aumentar las concentraciones plasmáticas de Paclitaxel. El volumen de distribución medio en estado de equilibrio osciló entre 198 y 688 L/m $^2$ , lo que indica una extensa distribución extravascular y/o la unión a los tejidos. Con la perfusión durante 3 horas, el aumento de la dosis dio lugar a una farmacocinética no lineal. Para un aumento de la dosis del 30% de 135 mg/m $^2$  a 175 mg/m $^2$ , los valores de C<sub>max</sub> y AUC aumentaron un 75% y un 81%, respectivamente.

Los estudios in vitro de unión a proteínas séricas humanas indican que entre el 89% y el 98% del medicamento está unido. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afecta a la unión del Paclitaxel a las proteínas.

La eliminación del Paclitaxel no se ha determinado por completo en el hombre. Los valores medios de recuperación acumulada en la orina del fármaco no metabolizado oscilaron entre el 1,3 y el 12,6% de la dosis, lo que indica un extenso adarmentamiento no renal. El metabolismo hepático y el adarmentamiento biliar pueden ser los mecanismos principales de eliminación del Paclitaxel. El Paclitaxel parece ser metabolizado principalmente por las enzimas del citocromo P450. Tras la administración de Paclitaxel marcado radiactivamente, se excretó en las heces una media del 26%, 2% y 6% de la radiactividad en forma de 6 $\alpha$ -hidroxipaclitaxel, 3 $\beta$ -hidroxipaclitaxel y 6 $\alpha$ -3 $\beta$ -dihidroxipaclitaxel, respectivamente. La formación de estos metabolitos hidroxilados está catalizada por CYP2C8, CYP3A4 y ambas, respectivamente. No se ha investigado formalmente el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la eliminación de Paclitaxel tras una perfusión de 3 horas. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos de un paciente sometido a hemodiálisis que recibió una perfusión de 3 horas de Paclitaxel 135 mg/m $^2$  estuvieron dentro de los límites definidos en pacientes no sometidos a diálisis.

En los ensayos clínicos en los que se administró Paclitaxel y doxorubicina de forma concomitante, se prolongó la duración y la eliminación de doxorubicina y de sus metabolitos. La exposición plasmática total a la doxorubicina fue un 30% mayor cuando el Paclitaxel se administró inmediatamente después de la doxorubicina que cuando se dejó un intervalo de 24 horas entre cada medicamento.

Si se desea utilizar Paclitaxel en combinación con otros tratamientos, consultar la ficha técnica de cisplatino, doxorubicina o trastuzumab para obtener información sobre el uso de estos medicamentos.

## INCOMPATIBILIDADES

El aceite de castor polioxetilo puede ocasionar la filtración de DEHP (di-2-ethylhexil) ftalato) de los envases de cloruro de polivinilo (PVC) plástificado, a niveles que aumentan con el tiempo y la concentración. Por este motivo, la preparación, conservación y administración del Paclitaxel diluido deben llevarse a cabo en equipo que no contenga PVC.

## PRESENTACIONES

Frasco ampolla con 30 mg de Paclitaxel en 5 mL.

Frasco ampolla con 100 mg de Paclitaxel en 16,7 mL.

Frasco ampolla con 150 mg de Paclitaxel en 25 mL.

Frasco ampolla con 300 mg de Paclitaxel en 50 mL.

Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5 y 10 frascos ampolla.

## CONSERVACIÓN

Consevar entre 2°C y 8°C en heladera.

Consevar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

La congelación no afecta negativamente a los viales sin abrir.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

## TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 49.765

Fecha de la última revisión: Abril 2025

 Laboratorios IMA S.A.I.C.