

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

PACLITAXEL TUTEUR

PACLITAXEL

6 mg/ml
Concentrado Inyectable

COMPOSICIÓN

Cada ml de solución contiene:
Paclitaxel6 mg
Aceite de castor polioxietilado527 mg
Etanol absoluto396 mg
Ácido cítrico anhidro2 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Paclitaxel es un producto con actividad antitumoral.
Código ATC: L01CD01

INDICACIONES

Cáncer de ovario:

Tratamiento de primera línea para carcinoma de ovario, en combinación con cisplatino, en pacientes con enfermedad avanzada o enfermedad residual (mayor a 1 cm) luego de laparotomía inicial.
Tratamiento de segunda línea para carcinoma de ovario metastásico, luego del fracaso de la terapia basada en compuestos de platino estándar.

Cáncer de mama:

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios axilares positivos, administrado secuencialmente a una quimioterapia de combinación con antraciclina y ciclofosfamida.
Tratamiento inicial de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, en combinación con antraciclinas, en pacientes para quienes es adecuada la terapia con estas drogas, o con trastuzumab, en pacientes con sobreexpresión del Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER-2) positivo 3+, determinado por inmunohistoquímica, o en pacientes para quienes no sea adecuada la terapia con antraciclinas.
En monoterapia, tratamiento del carcinoma de mama metastásico, después del fracaso de la quimioterapia estándar con antraciclinas, o para aquellos pacientes que no son candidatos para la terapia estándar con estas drogas.

Cáncer de pulmón a células no pequeñas:

Tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón a células no pequeñas (CPCNP) en combinación con cisplatino, en pacientes que no son candidatos para cirugía potencialmente curativa y/o terapia radiante.

Sarcoma de Kaposi:

Tratamiento de segunda línea en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA, luego del fracaso de la terapia con antraciclina liposomal.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Paclitaxel es un agente antimicrotúbulo que promueve el ensamble de los microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina, estabilizándolos y evitando la depolimerización. Dicha estabilidad inhibe la reorganización normal de la red de microtúbulos, que es fundamental para la interfase y las funciones mitóticas de las células. Además, Paclitaxel induce la formación de arreglos o agrupaciones anormales de los microtúbulos a lo largo del ciclo celular y de ásteres múltiples durante la mitosis.

FARMACOCINÉTICA

Después de la administración intravenosa, la concentración plasmática de Paclitaxel decae en forma bifásica. La rápida caída inicial representa la distribución al compartimiento periférico y una significativa eliminación de la droga. La fase tardía es debida, en parte, a un pasaje lento de la droga desde el compartimiento periférico.
Los parámetros farmacocinéticos de Paclitaxel fueron determinados en estudios clínicos con pacientes con cáncer de ovario que recibieron perfusiones de 3 a 24 horas y niveles de dosis de 135 y 175 mg/m². Los valores de vida media promedio se hallaron entre 13,1 y 52,7 horas, y el clearance corporal total promedio fue de entre 12,2 y 23,8 l/h/m². El clearance corporal total parece disminuir con mayores concentraciones plasmáticas de Paclitaxel. Al parecer, con la perfusión de 24 horas, un aumento del 30% en la dosis (135 mg/m² a 175 mg/m²) incrementó la C_{max} en un 87% mientras que el área bajo la curva (AUC) se mantuvo proporcional. Sin embargo, con la perfusión de 3 horas, para un aumento del 30% en la dosis, C_{max} y AUC se incrementaron en un 68% y 89% respectivamente. El volumen aparente de distribución promedio en el estado estacionario, con la perfusión de 24 horas, se halló entre 227 y 688 l/m², indicando una extensa distribución extravascular y la unión a los tejidos de Paclitaxel.

Además, la farmacocinética de Paclitaxel ha sido evaluada en pacientes adultos con cáncer que recibieron dosis simples de 15 a 135 mg/m² administradas por perfusión durante 1 hora, 30 a 275 mg/m² administradas por perfusión durante 6 horas, y 200 a 275 mg/m² administradas por perfusión durante 24 horas. Los valores obtenidos para el clearance corporal total y el volumen de distribución fueron consistentes con los hallazgos anteriores.

Estudios *in vitro* de unión a proteínas de suero humanas, utilizando concentraciones de Paclitaxel en un rango de 0,1 a 50 µM/ml, indican que un 89-98% de la droga está unida. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina, no afectan la unión de Paclitaxel a proteínas.

Luego de la administración intravenosa de una dosis de Paclitaxel de 15 a 275 mg/m² en perfusiones de 1, 6 ó 24 horas, los valores promedio de recuperación urinaria acumulativa de la droga intacta variaron entre 1,3% y 12,6% de la dosis, indicando un extenso clearance no renal. En un estudio con Paclitaxel radiomarcado, un promedio del 71% de la radioactividad fue hallado en las heces en 120 horas y 14% fue recuperado en la orina. Paclitaxel representó un promedio del 5% de la radioactividad recuperada en las heces, mientras que los metabolitos, principalmente 6α-hidroxi paclitaxel, representaron el resto. Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y cortes de tejido mostraron que Paclitaxel es metabolizado principalmente a 6α-hidroxi paclitaxel por el citocromo P450 isoenzima CYP2C8 y a dos metabolitos menores, 3'-p-hidroxi paclitaxel y 6α-3'-p-dihidroxi paclitaxel por CYP3A4. *In vitro*, el metabolismo de Paclitaxel a 6α-hidroxi paclitaxel fue inhibido por varios agentes (ketokonazol, verapamilo, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, tenipósido, etopósido y vincristina), pero las concentraciones usadas excedieron a las que normalmente se alcanzan *in vivo* con las dosis terapéuticas usuales. Testosterona, 17α-etinilestradiol, ácido retinoico y quercetina (inhibidor específico de CYP2C8) también inhibieron la formación de 6α-hidroxi paclitaxel *in vitro*. Por lo tanto, la farmacocinética de Paclitaxel puede verse alterada *in vivo* como resultado de interacciones con compuestos que sean sustratos, inductores o inhibidores de CYP2C8 y/o CYP3A4. (Ver **PRECAUCIONES - Interacciones con otras drogas**).

En pacientes con sarcoma de Kaposi, luego de una dosis intravenosa de 100 mg/m² administrada en una perfusión de 3 horas, la C_{max} media fue 1,530 ng/ml (entre 0,761 – 2,860 ng/ml) y el AUC media fue 5,619 ng.hr/ml (entre 2,609 – 9,428 ng.hr/ml). El clearance fue 20,6 l/h/m² (entre 11 – 38 l/h/m²) y el volumen de distribución resultó de 291 l/m² (entre 121 – 638 l/m²). La semivida de eliminación terminal promedio fue de 23,7 horas (entre 12 – 33 hs).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Todos los pacientes deben ser premedicados para prevenir reacciones de hipersensibilidad severa. Dicha premedicación puede consistir en dexametasona 20 mg por vía oral, administrada 12 y 6 horas antes de **Paclitaxel Tuteur**, difenhidramina (ó equivalente) 50 mg por vía intravenosa, 30 a 60 minutos antes de **Paclitaxel Tuteur**, y cimetidina (300 mg) o ranitidina (50 mg) por vía intravenosa, 30 a 60 minutos antes de **Paclitaxel Tuteur**.

Carcinoma de ovario

Tratamiento de primera línea: Se recomienda administrar uno de los siguientes regímenes cada 3 semanas, seleccionado de acuerdo a la toxicidad:

- Una dosis de 175 mg/m² de **Paclitaxel Tuteur** administrada por perfusión durante 3 horas, seguido de una dosis de 75 mg/m² de cisplatino.
- Una dosis de 135 mg/m² de **Paclitaxel Tuteur** administrada por perfusión durante 24 horas, seguido de una dosis de 75 mg/m² de cisplatino.

Tratamiento de segunda línea: Aunque el régimen óptimo de administración todavía no es claro, se recomienda una dosis de **Paclitaxel Tuteur** de 175 mg/m² administrada por perfusión durante 3 horas, cada 3 semanas.

Carcinoma de mama

Tratamiento adyuvante: Para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios axilares positivos, el régimen recomendado es una dosis de 175 mg/m² de **Paclitaxel Tuteur** administrada por perfusión durante 3 horas cada 3 semanas, por 4 ciclos, en forma secuencial a una quimioterapia de combinación con antraciclinas y ciclofosfamida.

Tratamiento de primera línea: En combinación con doxorubicina (50 mg/m²), **Paclitaxel Tuteur** debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de **Paclitaxel Tuteur** es 220 mg/m² administrada por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos. En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de **Paclitaxel Tuteur** es de 175 mg/m² administrada por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos. La perfusión de **Paclitaxel Tuteur** se puede iniciar el día siguiente de la primera dosis de trastuzumab o inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis anterior de trastuzumab fue bien tolerada.

Tratamiento de segunda línea: Luego del fracaso de la quimioterapia inicial de la enfermedad metastásica o tras recaída dentro de los 6 meses de la terapia adyuvante, una dosis de 175 mg/m² de **Paclitaxel Tuteur** administrada por perfusión durante 3 horas cada 3 semanas ha resultado ser efectiva.

Carcinoma de pulmón a células no pequeñas

El régimen recomendado es una dosis de 175 mg/m² de **Paclitaxel Tuteur** administrada por perfusión durante 3 horas, seguido de una dosis de 80 mg/m² de cisplatino, cada 3 semanas.

Sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA

Se recomienda una dosis de 135 mg/m² administrada por perfusión durante 3 horas cada 3 semanas, o una dosis de 100 mg/m² administrada por perfusión durante 3 horas cada 2 semanas (intensidad de dosis de 45 – 50 mg/m²/semana).

En pacientes con enfermedad por HIV avanzada, se recomienda el siguiente ajuste de posología, dado el nivel de inmunosupresión que presentan:

- Reducir la dosis de dexametasona (droga de premedicación) a 10 mg por vía oral.
- Iniciar o repetir el tratamiento con **Paclitaxel Tuteur** sólo si el recuento de neutrófilos es al menos 1000 células/mm³ y el recuento de plaquetas es de al menos 75.000 células/mm³.
- Reducir la dosis de **Paclitaxel Tuteur** en los ciclos subsiguientes en un 25% para pacientes que presenten neutropenia severa (recuento de neutrófilos menor a 500 células/mm³ por una semana o más).
- Iniciar tratamiento concomitante con factor de crecimiento hematopoyético (G-CSF) según indicación clínica.

Ajustes de dosis

Para pacientes con tumores sólidos (ovario, mama, CPCNP), no deben repetirse los ciclos de **Paclitaxel Tuteur** hasta que el recuento de neutrófilos sea por lo menos de 1500 células/mm³ y el recuento de plaquetas sea por lo menos de 100.000 células/mm³. No debe iniciarse o repetirse la administración de **Paclitaxel Tuteur** en pacientes con Sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA si el recuento de neutrófilos basal o subsiguiente es menor a 1000 células/mm³, o si el recuento de plaquetas es menor a 75.000 células/mm³. Los pacientes que presenten neutropenia severa (recuento de neutrófilos menor a 500 células/mm³ por una semana o más) o neuropatía periférica severa durante la terapia con **Paclitaxel Tuteur**, deben recibir dosis reducidas en un 20% (25% para pacientes de sarcoma de Kaposi) en los ciclos subsiguientes. La incidencia de neurotoxicidad y la severidad de la neutropenia aumentan con la dosis.

Ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden presentar un riesgo incrementado de toxicidad, particularmente mielosupresión de grado 3-4. Las recomendaciones para el ajuste de dosis en el primer ciclo de tratamiento se muestran en la tabla a continuación. Estas recomendaciones están basadas en la posología de 135 mg/m² durante 24 horas o 175 mg/m² durante 3 horas, para pacientes sin insuficiencia hepática. Para ajustes sobre otros regímenes no existe suficiente información disponible. Las reducciones de dosis en ciclos posteriores deben basarse en la tolerancia individual. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por el posible desarrollo de mielosupresión severa.

Grado de insuficiencia hepática			Dosis recomendada de
Nivel de Transaminasas	Nivel de Bilirrubina		Paclitaxel
Perfusión de 24 horas			
< 2 x LSN	y	≤ 1,5 mg/dl	135 mg/m ²
2 a < 10 x LSN	y	≤ 1,5 mg/dl	100 mg/m ²
< 10 x LSN	y	1,6 – 7,5 mg/dl	50 mg/m ²
≥ 10 x LSN	o	> 7,5 mg/dl	No recomendado
Perfusión de 3 horas			
< 10 x LSN	y	≤ 1,25 x LSN	175 mg/m ²
< 10 x LSN	y	1,26 – 2,0 x LSN	135 mg/m ²
< 10 x LSN	y	2,01 – 5,0 x LSN	90 mg/m ²
≥ 10 x LSN	o	> 5,0 x LSN	No recomendado

LSN: Límite superior normal

Preparación de la solución para perfusión

Paclitaxel Tuteur es una droga antitumoral citotóxica y como con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe guardarse precaución en el manejo de este fármaco. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de **Paclitaxel Tuteur** tomara contacto con la piel, lavar la misma completa e inmediatamente con agua y jabón. Si **Paclitaxel Tuteur** tomara contacto con las mucosas, enjuagar las mismas con agua. Se deben seguir los lineamientos adecuados de descarte de citotóxicos para desechar las soluciones de Paclitaxel y todo elemento que tome contacto con las mismas.

La solución de **Paclitaxel Tuteur**, Concentrado para perfusión, debe diluirse antes de la administración, en solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de dextrosa al 5%, o en solución Ringer, para obtener una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

La solución preparada es física y químicamente estable por 72 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C). Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente.

Los productos de inyección parenteral deben inspeccionarse visualmente buscando partículas o coloración antes de su administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Después de la preparación la solución puede presentar turbiedad atribuible al vehículo de la formulación.

El aceite de castor polioxietilado presente en la formulación de **Paclitaxel Tuteur** puede conducir al desprendimiento de DEHP (di-(2-etilhexil) ftalato) de la bolsa de perfusión de PVC, a niveles que aumentan con el tiempo y la dosis. Por lo tanto, deberá evitarse el contacto de la solución concentrada sin diluir, con equipos plásticos de cloruro de polivinilo (PVC) utilizados para preparar soluciones. Además, con el objeto de minimizar la exposición del paciente al plastificador DEHP, la solución diluida de **Paclitaxel Tuteur** deberá almacenarse en botellas (vidrio, polipropileno) y administrarse a través de una guía de polietileno.

Paclitaxel Tuteur deberá administrarse con un filtro en la guía con una membrana microporosa no mayor de 0,22 micrones.

Dada la posibilidad de extravasación, se aconseja monitorear de cerca el sitio de perfusión por la posible infiltración durante la administración de la droga. (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

CONTRAINDICACIONES

Paclitaxel está contraindicado en pacientes con historia de reacciones de hipersensibilidad al Paclitaxel o a otras drogas formuladas con aceite de castor polioxietilado.

Paclitaxel no debe ser suministrado a pacientes con tumores sólidos que presenten una neutropenia < 1500 células/mm³ o a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA que presenten una neutropenia < 1000 células/mm³.

Paclitaxel no debe ser suministrado a pacientes con tumores sólidos que presenten recuento de plaquetas < 100.000 células/mm³ o a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA que presenten recuento de plaquetas < 75.000 células/mm³.

Paclitaxel está contraindicado en pacientes con sarcoma de Kaposi que presenten infecciones serias concurrentes no controladas.

ADVERTENCIAS

Reacciones de hipersensibilidad: Se han presentado severas reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por disnea e hipotensión que requirió tratamiento, angioedema y urticaria generalizada en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron Paclitaxel en ensayos clínicos. Han ocurrido reacciones fatales en pacientes a pesar de la premedicación. Todos los pacientes deben ser pretratados con corticosteroides (como dexametasona), difenhidramina y antagonistas H2 (como cimetidina o ranitidina), antes de recibir la droga a fin de evitar reacciones de hipersensibilidad severas. Los pacientes que experimenten reacciones de hipersensibilidad severas al Paclitaxel no deben ser expuestos nuevamente a la droga.

Médula ósea: La supresión del funcionamiento de la médula ósea (neutropenia primariamente), es dosis dependiente y es la toxicidad limitante de la dosis. La disminución de los neutrófilos llega a su punto mínimo con una media de 11 días. No debe administrarse Paclitaxel a pacientes con recuento de neutrófilos basal menor a 1500 células/mm³ (menor a 1000 células/mm³ para pacientes con sarcoma de Kaposi). Se debe realizar monitoreo frecuente del recuento globular durante el tratamiento con Paclitaxel, a fin de controlar la ocurrencia de mielotoxicidad. Los pacientes no deben ser tratados con ciclos subsiguientes de Paclitaxel hasta que los neutrófilos se recuperen por encima de 1.500 células/mm³ (1000 células/mm³ para pacientes con sarcoma de Kaposi) y las plaquetas por encima de 100.000 células/mm³ (75.000 células/mm³ para pacientes con sarcoma de Kaposi). En caso de neutropenia severa (< 500 células/mm³ por siete días o más) durante un ciclo de Paclitaxel, se recomienda una disminución en la dosis del 20% para los ciclos subsiguientes (25% para pacientes con sarcoma de Kaposi).

Los pacientes que han recibido terapia previa han experimentado mayor mielosupresión. Existe poca experiencia en esos pacientes con dosis superiores a los 135 mg/m².

Función cardíaca: Se han documentado anomalidades graves de la conducción del impulso eléctrico cardíaco en el 1% de los pacientes durante el tratamiento con Paclitaxel, y en algunos casos se requirió la instalación de un marcapasos. Si los pacientes desarrollan anomalidades de la conducción significativas durante la perfusión de Paclitaxel, se debe administrar la terapia apropiada y se deberá realizar un monitoreo cardíaco continuo durante la terapia subsiguiente con Paclitaxel.

PRECAUCIONES

Debe evitarse el contacto de la solución concentrada sin diluir, con equipos plásticos de cloruro de polivinilo (PVC) utilizados para preparar soluciones. Con el objeto de minimizar la exposición del paciente al plastificador DEHP, el cual puede desprenderse de los materiales de PVC, la solución diluida de Paclitaxel deberá almacenarse en botellas (vidrio, polipropileno) y administrarse a través de una guía de polietileno. Paclitaxel deberá administrarse con un filtro en la guía con una membrana microporosa no mayor de 0,22 micrones.

Interacciones con otras drogas

En los estudios de Fase 1, utilizando dosis escaladas de Paclitaxel (110-200 mg/m²) y cisplatino (50 ó 75 mg/m²) administradas en perfusiones secuenciales, la mielosupresión fue más severa cuando Paclitaxel fue administrado después del cisplatino que con la secuencia alternativa (Paclitaxel antes que cisplatino). Los estudios farmacocinéticos de estos pacientes demostraron una disminución en el clearance de Paclitaxel de aproximadamente 33% cuando Paclitaxel fue administrado después del cisplatino. El metabolismo de Paclitaxel es catalizado por el citocromo P450, isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4. Por lo tanto debe tenerse precaución cuando se administre Paclitaxel concomitantemente con sustratos inductores (tales como rifampicina, carbamacepina, fenitoína, efavirenz, nivirapina), o inhibidores (tales como eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil) conocidos del citocromo P450 isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 (Ver **FARMACOCINÉTICA**).

Cuando se usa Paclitaxel en combinación con doxorubicina para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se recomienda monitorear la función cardíaca (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Estudios en pacientes con sarcoma de Kaposi, que recibían varios medicamentos concomitantes, sugieren que el clearance sistémico de paclitaxel fue significativamente inferior en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no con idinavir. No existe información suficiente disponible sobre las interacciones con otros inhibidores de proteasa. En consecuencia, Paclitaxel debe administrarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores de proteasa como tratamiento concomitante.

Carcinogénesis, mutagénesis y efecto sobre la fertilidad

El potencial carcinogénico de Paclitaxel aún no ha sido establecido.

Paclitaxel ha demostrado ser clastogénico *in vitro* (test de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) e *in vivo* (test del micronúcleo en ratones). Sin embargo, no ha producido mutagenicidad en los test de AMES y CHO/HGPRT de mutación génica.

La administración de Paclitaxel con anterioridad y durante el apareamiento produjo deterioro de la fertilidad en ratas machos y hembras, con dosis iguales o mayores a 1 mg/kg/día (aproximadamente 0,04 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a mg/m²). Con esta dosis, Paclitaxel causó fertilidad e índices de reproducción reducidos, e incrementó la toxicidad embrionaria y fetal.

Embarazo Categoría D

Paclitaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Paclitaxel ha mostrado embrio y fetotoxicidad en ratas y conejos. No existen estudios en mujeres embarazadas. Si Paclitaxel es usado durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento, deberá informársele sobre los riesgos potenciales. Las mujeres en edad fértil deberán ser avisadas para que eviten el embarazo durante la terapia con Paclitaxel.

Lactancia

No se sabe si Paclitaxel se excreta por la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan por esta vía y por el potencial de reacciones adversas en lactantes, se recomienda suspender la lactancia natural cuando se recibe Paclitaxel.

Uso en Pediatría

La eficacia y seguridad del uso de Paclitaxel en niños aún no ha sido establecida.

Empleo en ancianos

En la mayoría de los estudios clínicos llevados a cabo, se observó una mayor frecuencia de mielosupresión en pacientes ancianos. En algunos ensayos clínicos, la neuropatía severa fue más común en pacientes mayores y algunos pacientes ancianos tratados con Paclitaxel tuvieron una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Los estimadores de eficacia parecieron ser similares en pacientes ancianos respecto de pacientes más jóvenes, si bien la eficacia comparativa no puede determinarse con confianza debido al pequeño número de pacientes estudiados.

Empleo en insuficiencias hepática y renal

No existe evidencia de que la mielotoxicidad de Paclitaxel aumente en pacientes con insuficiencia hepática, pero no hay información disponible para pacientes con colestasis severa previa. En ensayos clínicos, se evaluó la distribución y la toxicidad de Paclitaxel en pacientes con varios grados de disfunción hepática. En pacientes con bilirrubina sérica menor a 2 veces el límite superior normal, se observó un aumento en la exposición plasmática de Paclitaxel sin aumento aparente en la frecuencia o severidad de la toxicidad, respecto a pacientes con bilirrubina sérica normal. Debido a que el hígado juega un rol importante en el metabolismo de Paclitaxel, debe tenerse extrema precaución cuando se administra Paclitaxel a pacientes con daño hepático. Se recomienda la reducción de la dosis de Paclitaxel según lo indicado en **POSOLOGÍA Y MODO DE DOSIFICACIÓN**. No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia renal, por lo cual no existen datos disponibles para recomendar una dosis adecuada en estos pacientes.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia y severidad de los eventos adversos han sido en general similares en pacientes que recibieron Paclitaxel para el tratamiento del carcinoma de ovario, de mama o de pulmón, o sarcoma de Kaposi, pero los pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA pueden presentar toxicidad hematológica, infecciones (incluyendo infecciones oportunistas) y neutropenia febril más frecuentes y severas. Estos pacientes requieren una menor intensidad de dosis y terapia de apoyo.

Reacciones hematológicas

La supresión de la actividad de la médula ósea es la mayor toxicidad que limita la dosis de Paclitaxel. La neutropenia, la toxicidad hematológica más importante, es dosis dependiente y rápidamente reversible. En estudios clínicos se observó un mayor impacto de la duración de la perfusión, respecto a la dosis, sobre la mielosupresión. La neutropenia no pareció aumentar con la exposición acumulada y no pareció ser más frecuente ni más severa en pacientes previamente tratados con terapia de radiación.

En estudios clínicos con terapia de combinación Paclitaxel/cisplatino, las incidencias de neutropenia grado IV y de neutropenia febril fueron significativamente mayores respecto al grupo control.

Fue frecuente la aparición de fiebre (12% de todos los tratamientos). El 30% de los pacientes presentó al menos un episodio infeccioso y el 9% de todos los cursos fueron asociados con un episodio infeccioso. Las complicaciones infecciosas más frecuentes incluyeron sepsis, neumonía, peritonitis, infecciones del tracto urinario, e infecciones del tracto respiratorio superior. En la población de pacientes inmunosuprimidos con enfermedad por HIV avanzada y sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA, el 61% presentó al menos una infección oportunista. El uso de una terapia de soporte, incluyendo G-CSF, se recomienda para

pacientes que experimenten neutropenia severa. La trombocitopenia fue menos frecuente y casi nunca severa. El 20% de los pacientes experimentaron una caída en el recuento plaquetario por debajo de 100.000 células/mm³ al menos una vez durante el tratamiento y el 7% presentó un recuento plaquetario menor a 50.000 células/mm³ al momento del peor descenso. Se reportaron episodios de hemorragia en el 4% de todos los cursos y en el 14% de todos los pacientes, pero la mayoría de los episodios hemorrágicos fueron localizados y la frecuencia de estos eventos no estuvo relacionada a la dosis de Paclitaxel ni al cronograma de administración. En ensayos de tratamiento adyuvante de carcinoma de mama, la incidencia de trombocitopenia severa y transfusión de plaquetas aumentó con mayores dosis de doxorubicina. Se observó anemia (Hb < 11 g/dl) en el 78% de los pacientes y fue severa (Hb < 8 g/dl) en el 16% de los casos. No se observó una relación consistente entre la dosis o el cronograma y la frecuencia de la anemia. Entre los pacientes con hemoglobina basal normal, el 69% presentó anemia durante el estudio, pero sólo el 7% tuvo anemia severa. Se requirieron transfusiones de glóbulos rojos en el 25% de todos los pacientes y en el 12% de aquellos con hemoglobina basal normal.

Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes estudiados recibieron premedicación previamente a la administración de Paclitaxel. La frecuencia y severidad de las reacciones de hipersensibilidad no fueron afectadas por las dosis ni los cronogramas de administración de Paclitaxel. Se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 20% de todos los cursos y en el 41% de todos los pacientes, pero menos del 2% de los pacientes desarrolló un cuadro severo que requirió tratamiento y/o discontinuar la perfusión de Paclitaxel. No se observaron reacciones severas luego del tercer ciclo, y los síntomas severos ocurrieron generalmente dentro de la primera hora de la perfusión. Los síntomas más frecuentes observados durante estas reacciones severas fueron disnea, erupción cutánea, dolor torácico y taquicardia. También se observó dolor abdominal y en las extremidades, diaforesis e hipertensión.

Otros síntomas menores como enrojecimiento facial, reacciones cutáneas o hipotensión pueden presentarse y no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones severas como hipotensión que requiere tratamiento, disnea que requiere broncodilatadores, angioedema o urticaria generalizada obligan a la discontinuación inmediata de Paclitaxel y emplear un tratamiento sintomático agresivo.

Se han reportado en raras ocasiones casos de escalofríos, shock, y dolor en el dorso en asociación con reacciones de hipersensibilidad.

Aquellos pacientes que experimentaron reacciones de hipersensibilidad severa no deben ser expuestos al fármaco nuevamente.

Reacciones cardiovasculares

Se observó hipotensión durante las primeras tres horas de perfusión, en el 12% de los pacientes y en el 3% de todos los cursos administrados. Ocurrió bradicardia durante las primeras tres horas de perfusión, en el 3% de los pacientes y en el 1% de todos los cursos. La frecuencia de hipotensión y bradicardia no se vieron afectadas por la dosis ni el cronograma de administración en ensayos clínicos. La mayoría de estos cambios en los signos vitales fueron asintomáticos y no requirieron tratamiento ni la discontinuación de la terapia. Se recomienda sin embargo, un monitoreo frecuente de los signos vitales en especial durante la primera hora de perfusión.

En aproximadamente un 1% de los pacientes ocurrieron eventos cardiovasculares significativos posiblemente relacionados a Paclitaxel como único agente. Estos eventos incluyeron síncope, anomalidades rítmicas, hipertensión y trombosis venosa. Entre los pacientes con CPCNP tratados con terapia de combinación Paclitaxel/cisplatino en ensayos clínicos, los eventos cardiovasculares significantes ocurrieron en un 12 a 13%. Este aumento aparente en los eventos cardiovasculares es posiblemente debido la mayor cantidad de factores de riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con cáncer de pulmón.

Las anomalidades basales en el Electrocardiograma (ECG) fueron comunes en los pacientes. Las anomalidades en el ECG durante los estudios en general no resultaron en síntomas, no limitaron la dosis y no requirieron intervención. Se observaron anomalidades en el 23% de todos los pacientes. El 14% de los pacientes que tenían ECG normal previo al estudio, desarrollaron un trazado anormal. Las modificaciones más frecuentes observadas fueron anomalidades inespecíficas en la repolarización, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal y latidos prematuros.

Raramente se han reportado casos de infarto de miocardio. En pacientes que habían recibido otra quimioterapia previa, especialmente antraciclinas, se han reportado casos típicos de falla cardíaca congestiva, incluyendo disfunción cardíaca y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o falla ventricular. Cuando se usa Paclitaxel en combinación con doxorubicina para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se recomienda monitorear la función cardíaca.

Reacciones respiratorias

Se han informado raros casos de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y embolia pulmonar. En pacientes que reciben radioterapia concurrente, se han reportado raros casos de neumonitis por radiación. También se han reportado raros casos de efusión pleural y falla respiratoria.

Reacciones neurológicas

Si bien la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de sintomatología severa es inusual y requiere una reducción de dosis del 20% en todos los ciclos subsecuentes de Paclitaxel (25% para pacientes con sarcoma de Kaposi).

La frecuencia y la severidad de las manifestaciones neurológicas estuvo influenciada por la terapia previa o concomitante con agentes neurotóxicos.

En general, en pacientes que reciben Paclitaxel como único agente, la frecuencia y severidad de los síntomas aumenta con el incremento de la dosis. La neuropatía periférica se observó en el 60% de todos los pacientes (severa en un 3%), y en el 52% (severa en un 2%) en los pacientes sin neuropatía preexistente manifestándose frecuentemente como parestesia leve. La parestesia ocurre generalmente en forma de hiperestesia. Los síntomas sensoriales usualmente mejoran o se resuelven varios meses luego de la discontinuación de Paclitaxel. La neuropatía periférica preexistente resultante de terapia previa no es una contraindicación para Paclitaxel.

En pacientes con CPCNP, la administración de Paclitaxel seguido de cisplatino resultó en una mayor incidencia de neurotoxicidad severa, en comparación con la incidencia observada en pacientes con cáncer de ovario o mama tratados únicamente con Paclitaxel.

Raramente se han observado otros eventos neurológicos serios, distintos a la neuropatía periférica, tras la administración de Paclitaxel, los cuales incluyeron crisis convulsivas (Grand mal), síncope, ataxia y neuroencefalopatía.

Se han informado raros casos de neuropatía autonómica que resultó en ileo paralítico. También se han reportado casos de alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotoma centelleante), en especial en pacientes que han recibido dosis mayores a las recomendadas. Estos efectos en general fueron reversibles. Sin embargo, informes de potenciales evocados visuales anormales presentes en la literatura, sugieren un daño persistente del nervio óptico. Se han reportado a su vez, casos post-venta de ototoxicidad (pérdida de la audición y zumbidos).

Raramente se han reportado también casos de convulsiones, mareos y cefalea.

Reacciones de Artralgia/Mialgia

No se observó relación consistente entre la dosis o cronograma de administración de Paclitaxel y la frecuencia y severidad de la artralgia/mialgia. El 60% de los pacientes tratados presentaron artralgia/mialgia leve que consistía en dolor en las grandes articulaciones de brazos y piernas. Los síntomas aparecen 2 a 3 días después de la administración de Paclitaxel y se resuelven en pocos días. El 8% de los pacientes presentaron síntomas severos.

Reacciones hepáticas

No se observó relación consistente entre la dosis o cronograma de administración de Paclitaxel y las anomalidades hepáticas. En pacientes con función hepática previa normal, la administración de Paclitaxel indujo un aumento del 7% en la bilirrubina, 22% en la fosfatasa alcalina y 19% en las transaminasas AST (SGOT). La exposición prolongada a Paclitaxel no fue asociada con toxicidad hepática acumulativa.

Reacciones renales

Se observaron algunos casos de toxicidad renal de severidad grados 3 y 4 en pacientes tratados con Paclitaxel por sarcoma de Kaposi. Los pacientes con cáncer ginecológico tratados en combinación con Paclitaxel/cisplatino pueden presentar un riesgo incrementado de padecer falla renal durante el tratamiento, en comparación con la monoterapia con cisplatino.

Reacciones gastrointestinales

Se han reportado casos de náuseas/vómitos, diarrea y mucositis en el 52%, 38% y 31%, respectivamente, de todos los pacientes bajo estudio. Estas manifestaciones fueron usualmente leves a moderadas. La aparición de mucositis dependió del cronograma de administración y fue más frecuente con la perfusión de 24 horas en comparación a la perfusión de 3 horas.

La incidencia de náuseas, vómitos y diarrea pareció ser mayor cuando se administró Paclitaxel en combinación con cisplatino respecto a lo observado para la administración de Paclitaxel como único agente para el tratamiento del carcinoma de ovario y mama.

Raramente se han reportado casos de obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica, deshidratación, esofagitis, constipación y ascitis. Se observaron raros casos de enterocolitis neutropénica (tiflitis), a pesar de la co-administración de G-CSF, en pacientes tratados con Paclitaxel en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones en el sitio de inyección, incluyendo las reacciones secundarias a la extravasación, fueron usualmente leves y consistieron en eritema, tumefacción, decoloración de la piel o hinchazón en el sitio de perfusión. Estas reacciones se observaron más frecuentemente con la perfusión de 24 horas en comparación a la perfusión de 3 horas.

Raramente se han reportado casos más graves, tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación de la piel, necrosis y fibrosis. En algunos casos la instauración de los síntomas en el sitio de inyección ocurrió durante una perfusión prolongada o bien se retrasó de una semana a 10 días.

Dada la posibilidad de extravasación, se aconseja monitorear de cerca el sitio de perfusión por la posible infiltración durante la administración de la droga.

Otras reacciones adversas

Se observó alopecia en casi todos los pacientes (87%). Se observaron también cambios transitorios en la piel debido a hipersensibilidad relacionada a Paclitaxel, pero ninguna otra toxicidad de la piel fue significativamente asociada a la administración de Paclitaxel. Los cambios en las uñas fueron poco comunes (2%). Se reportó edema en el 21% de todos los pacientes (17% de los cuales no tenían edema al inicio del tratamiento); sólo un 1% presentó edema severo y ninguno de estos pacientes requirió la discontinuación del tratamiento. El edema observado fue comúnmente focalizado y relacionado a la enfermedad.

Se han reportado raros casos de anomalidades en la piel relacionadas a radiodermitis por recall como también, casos de erupción maculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Raramente se han informado casos de astenia y malestar.

Raros casos de conjuntivitis, lagrimeo aumentado, anorexia, estado de confusión, fotopsias, miodesopsias, vértigo y aumento en la creatinina sérica, se han observado también.

Resumen de los efectos adversos en pacientes con tumores sólidos (ovario, mama, CPCNP) que recibieron Paclitaxel como monoterapia

Evento adverso por sistema de órganos		Porcentaje de incidencia
Médula ósea		
- Neutropenia	< 2.000 células/mm ³	90%
	< 500 células/mm ³	52%
- Leucopenia	< 4.000 células/mm ³	90%
	< 1.000 células/mm ³	17%
- Trombocitopenia	< 100.000 células/mm ³	20%
	< 50.000 células/mm ³	7%
- Anemia	< 11 g/dl	78%
	< 8 g/dl	16%
- Infecciones		30%
- Hemorragias		14%
- Transfusión de hematies		25%
- Transfusión de plaquetas		2%
Reacciones de hipersensibilidad (*)		
- Todas		41%
- Severa		2%
Cardiovascular (durante la perfusión)		
- Bradicardia		3%
- Hipotensión		12%
- Eventos cardiovasculares severos		1%
ECG Anormal		
- Todos los pacientes		23%
- Pacientes con línea de base normal		14%

Neuropatía Periférica - Algún síntoma - Síntomas severos Mialgia/Artralgia - Algún síntoma - Síntomas severos Gastrointestinales - Náuseas y vómitos - Diarrea - Mucositis Alopecia Hepático (pacientes con línea de base normal) - Elevación de la bilirrubina - Elevación en la fosfatasa alcalina - Elevación de AST (SGOT) Reacciones en el sitio de perfusión	60%
	3%
	60%
	8%
	52%
	38%
	31%
	87%
	7%
	22%
	19%
	13%

* Todos los pacientes fueron premedicados.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce antídoto para la sobredosis de Paclitaxel. Las complicaciones primarias de la sobredosis consistirían en depresión de la médula ósea, neuropatía periférica y mucositis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-2247 / 6666
- Hospital Alejandro Posadas Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital Juan A. Fernández Tel.: (011) 4808-2655 / 4801-7767

PRESENTACIÓN

Paclitaxel Tuteur/ Paclitaxel 30 mg/5 ml. Concentrado Inyectable.

Envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla de 5 ml.

Paclitaxel Tuteur/ Paclitaxel 100 mg/17 ml. Concentrado Inyectable.

Envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla de 17 ml.

Paclitaxel Tuteur/ Paclitaxel 150 mg/25 ml. Concentrado Inyectable.

Envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla de 25 ml.

Paclitaxel Tuteur/ Paclitaxel 300 mg/50 ml. Concentrado Inyectable.

Envases conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla de 50 ml.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura inferior a 25°C, en su envase cerrado y protegido de la luz. El congelamiento no afecta adversamente al producto.

La solución preparada es física y químicamente estable por 72 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C). Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



PRECAUCIÓN: AGENTE CITOTÓXICO
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.202

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.