

cación para el tratamiento con paclitaxel. Además, se ha demostrado que las neuropatías periféricas pueden persistir durante más de 6 meses tras la interrupción de paclitaxel.

Artralgia/mialgia

Los síntomas reportados fueron generalmente transitorios.

Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones en el sitio de inyección que incluyen reacciones secundarias a la extravasación fueron generalmente leves y consistieron en eritema, sensibilidad, decoloración de la piel o hinchazón en el sitio de inyección. Raramente se ha descrito la reaparición de reacciones cutáneas 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.

Se han reportado eventos graves tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación de la piel, necrosis y fibrosis. En algunos casos, el inicio de la reacción en el sitio de inyección puede ocurrir durante una infusión prolongada, o bien aparecer tardíamente luego de una semana a 10 días.

Otros eventos clínicos

La alopecia se observó con mayor frecuencia en pacientes tratados con paclitaxel.

Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo en asociación con sepsis o fallo multiorgánico.

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. Las últimas se pueden atribuir a paclitaxel independientemente de la pauta de tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adwersas indicadas a continuación se define según la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1000); 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.

Clasificación órgano sistema	Frecuencia/Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: infección (principalmente de vías urinarias y de vías respiratorias altas), con casos de muerte descritos <p>Poco frecuentes: choque séptico</p> <p>Raras*: septicemia, peritonitis, neumonía</p> <p>Muy raras*: colitis pseudomembranosa</p>
Trastomos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia <p>Raras*: neutropenia febril</p> <p>Muy raras*: leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico</p> <p>Frecuencia no conocida: coagulación intravascular diseminada</p>
Trastomos del sistema inmunológico	Muy frecuentes: reacciones de hipersensibilidad leves (principalmente rubor y exantema excesivos) <p>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, diaforesis e hipertensión)</p> <p>Raras*: reacciones anafilácticas</p> <p>Muy raras*: choque anafiláctico</p> <p>Frecuencia no conocida*: broncoespasmo</p>
Trastomos del metabolismo y de la nutrición	Raras*: deshidratación <p>Muy raras*: anorexia</p> <p>Frecuencia no conocida*: síndrome de lisis tumoral</p>
Trastomos psiquiátricos	Muy raras*: confusión
Trastomos del sistema nervioso	Muy frecuentes: neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica**) <p>Raras*: neuropatía motora** (con debilidad distal leve)</p> <p>Muy raras*: convulsiones epilépticas, neuropatía** (que produjo íleo paralítico e hipotensión ortostática), encefalopatía, convulsiones, mareos, ataxia, cefalea</p>
Trastomos oculares	Muy raras*: alteraciones visuales (escotoma centelleante) y/o del nervio óptico, especialmente en pacientes que han recibido una dosis superior a la recomendada <p>Frecuencia no conocida*: edema macular, fotopsia, cuerpos flotantes en el humor vítreo</p>
Trastomos del oído y del laberinto	Muy raras*: pérdida de audición, ototoxicidad, vértigo, TINNITUS
Trastomos cardiacos	Frecuentes: bradicardia <p>Poco frecuentes: infarto de miocardio, bloqueo AV y síncope, miocardiopatía, taquicardia ventricular asintomática, taquicardia con bigeminismo</p> <p>Raras*: fallo cardíaco</p> <p>Muy raras*: fibrilación auricular, taquicardia supraventricular</p>
Trastomos vasculares	Muy frecuentes: hipertensión <p>Poco frecuentes: trombosis, hipertensión, tromboflebitis</p> <p>Muy raras*: choque</p> <p>Frecuencia no conocida*: flebitis</p>
Trastomos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras*: insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial, disnea, derrame pleural <p>Muy raras*: tos</p>
Trastomos gastrointestinales	Muy frecuentes: diarrea, vómitos, náuseas <p>Raras*: obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis</p> <p>Muy raras*: trombosis mesentérica, colitis seudomembranosa, colitis, neuropéncia, acotitis, esofagitis, estreñimiento</p>

Trastornos hepato biliares	Muy raras*: necrosis hepática, encefalopatía hepática (ambas con casos de muerte notificados)
Trastomos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: alopecia <p>Frecuentes: cambios leves y transitorios en la piel y las uñas</p> <p>Raras*: prurito, exantema, eritema</p> <p>Muy raras*: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliante, urticaria, onicolisis (los pacientes sometidos al tratamiento deben utilizar un protector solar en manos y pies)</p> <p>Frecuencia no conocida*: esclerodermia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar</p>
Trastomos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: artralgia, mialgia <p>Frecuencia no conocida*: lupus eritematoso sistémico</p>
Trastomos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: inflamación de las mucosas <p>Frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección (que incluyen: edema localizado, dolor, eritema, induración, extravasación que en ocasiones puede producir celulitis, fibrosis cutánea y necrosis cutánea)</p> <p>Raras*: pirexia, astenia, edema, malestar</p>
Exploraciones complementarias	Frecuentes: aumento importante de AST (SGOT), aumento importante de fosfatasa alcalina <p>Poco frecuentes: aumento importante de bilirrubina</p> <p>Raras*: aumento de creatinina en sangre</p>

* según lo reportado en la vigilancia post comercialización

** puede persistir durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento con paclitaxel

Las pacientes con cáncer de mama tratadas con paclitaxel como tratamiento adyuvante la AC experimentaron más toxicidad neurosensorial, reacciones de hipersensibilidad, artralgia/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

La siguiente información es acorde a ensayos clínicos.

Cuando se administró como perfusión durante tres horas como quimioterapia de primera línea para el cáncer de ovario, las pacientes tratadas con paclitaxel seguido de cisplatino presentaron neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad con más frecuencia e intensidad que las pacientes tratadas con ciclofosfamida seguida de cisplatino. La mielosupresión pareció ser menos frecuente y grave con paclitaxel en perfusión durante tres horas seguido de cisplatino en comparación con la ciclofosfamida seguida de cisplatino. En la quimioterapia de primera línea para el cáncer metastásico de mama, se describió con más frecuencia e intensidad neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea cuando se administró paclitaxel (220 mg/m²) en perfusión intravenosa durante 3 horas, 24 horas después de la doxorubicina (50 mg/m²) que cuando se administró un tratamiento estándar de FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²). Las náuseas y los vómitos parecieron ser menos frecuentes e intensos con el régimen de paclitaxel (220 mg/m²) /doxorubicina (50 mg/m²) que con el régimen estándar de FAC. El uso de corticosteroides puede haber contribuido a la menor frecuencia e intensidad de las náuseas y los vómitos en el grupo de paclitaxel/doxorubicina.

Cuando se administró paclitaxel en perfusión durante 3 horas en combinación con trastuzumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer metastásico de mama, las reacciones siguientes (independientemente de su relación con paclitaxel o trastuzumab) se describieron con más frecuencia que cuando se utilizó paclitaxel como único agente: insuficiencia cardíaca (8% frente al 1%), infección (46% frente al 27%), escalofríos (42% frente al 4%), fiebre (47% frente al 23%), tos (42% frente al 22%), exantema (39% frente al 18%), artralgia (37% frente al 21%), taquicardia (12% frente al 4%), diarrea (45% frente al 30%), hipertonía (11% frente al 3%), epistaxis (18% frente al 4%), acné (11% frente al 3%), herpes simple (12% frente al 3%), lesión accidental (13% frente al 3%), insomnio (25% frente al 13%), niritis (22% frente al 5%), sinusitis (21% frente al 7%) y reacción en el lugar de la inyección (7% frente al 1%).

Algunas de estas diferencias en la frecuencia pueden deberse al mayor número y duración de los tratamientos con la combinación de paclitaxel/trastuzumab frente al paclitaxel como único agente. Varias reacciones se describieron con una frecuencia similar con paclitaxel/trastuzumab y paclitaxel como único agente. Cuando se administró doxorubicina en combinación con paclitaxel para el cáncer metastásico de ma- ma, el 15% de las pacientes presentó alteraciones de la contracción cardíaca (reducción 20% en la fracción de eyección ventricular izquierda) frente al 10% de las tratadas con un régimen estándar de FAC. Se observó insuficiencia cardíaca congestiva en < 1% tanto en el grupo de paclitaxel/doxorubicina como en el del tratamiento estándar de FAC. La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel a pacientes previamente tratadas con antraciclinas aumentó la frecuencia y la intensidad de la disfunción cardíaca en comparación con las pacientes tratadas con paclitaxel como único agente (clase NYHA I/II 10% frente al 0%; clase NYHA III/IV 2% frente al 1%), y se asoció en casos raros al fallecimiento. En todos los casos, con excepción de estos casos raros, las pacientes respondieron al tratamiento médico adecuado. Se ha descrito neumonitis por radiación en pacientes tratados concomitantemente con radioterapia.

Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA

Excepto en el caso de las reacciones adversas hematológicas y hepáticas, 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.

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/mm³). Durante todo del periodo 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 ≥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/mm³) en el 9% de ellos. Solo el 14% experimentó un descenso en el recuento de plaquetas a < 75.000 células/mm³ 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 hematíes.

Trastornos hepato biliares

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 se conoce antídoto para la sobredosis con paclitaxel. Las complicaciones principales de la sobredosis consisten en supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis. Las sobredosis en pacientes pediátricos pueden estar asociadas con la toxicidad aguda del etanol.

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

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666

Hospital Dr. Gervasio A. Posadas (011) 4654-6648 / 7777

CONSERVACIÓN

Los frascos deben ser almacenados bajo refrigeración a una temperatura de 2-8 °C en el envase original. Bajo refrigeración pueden precipitar componentes de la solución, pero se redisolverán al llegar a temperatura ambiente con poco o nada de agitación. El congelamiento no afecta la calidad del producto. Si la solución permanece turbia o si queda un precipitado insoluble, debe desecharse el vial. La información indica que el producto es estable mantenido a temperatura ambiente (hasta 30 °C) hasta 6 meses. La solución para infusión puede ser conservada 24 horas a temperatura ambiente (hasta 30 °C) y en condiciones normales de iluminación.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 y 5 frasco-ampollas por 5 ml, 16,67 ml, 25 ml y 50 ml. Envase de uso hospitalario exclusivo conteniendo 50 frasco-ampollas por 5 ml, 16,67 ml, 25 ml y 50 ml.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N° 44.354

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires
Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 11/09/23

DRIFEN®
PACLITAXEL 30 mg - 100 mg - 150 mg - 300 mg
Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada ml contiene:

Paclitaxel.....6,0 mg
Ácido cítrico anhidro.....2,0 mg
Cremophor ELP.....525,0 mg
Alcohol etílico absoluto c.s.p.....1,0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente antineoplásico. Compuestos derivados del taxol.

Código ATC L01CD01

INDICACIONES

Carcinoma de ovario: Paclitaxel está indicado en la quimioterapia de primera línea para el cáncer de ovario y para el tratamiento del carcinoma avanzado de ovario o enfermedad residual (> 1 cm) tras la laparotomía inicial, en combinación con cisplatino.

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.

Carcinoma de mama: Paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos tras el tratamiento con antraciclina y ciclofosfamida (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.

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado: Paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en pacientes que no son candidatos para una cirugía potencialmente curativa y/o terapia de radiación.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES Farmacodinamia

Paclitaxel es un agente antimicrotubular que promueve el ensamblaje de los microtúbulos de los dímeros de la tubulina, estabilizándolos previniendo su despolimerización. La estabilidad lograda inhibe la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos, que es esencial para las funciones celulares mitóticas y de la interfase. También induce la formación anormal de paquetes y haces de microtúbulos durante el ciclo celular, así como la constitución de múltiples formaciones agrupadas (ásteres) de microtúbulos durante la mitosis.

Farmacocinética

Luego de la administración intravenosa de paclitaxel, sus concentraciones plasmáticas declinan de forma bifásica. La caída inicial rápida representa la distribución a los compartimentos periféricos y la eliminación de la droga. La última fase es debida, en parte, al flujo relativamente lento de paclitaxel del compartimento periférico.

Los parámetros farmacocinéticos de paclitaxel luego de una infusión de 3 y 24 horas de paclitaxel a niveles de dosis de 135 y 175 mg/m². Las estimaciones de la semivida terminal media oscilaron entre 3,0 y 52,7 horas, y las medias no compartimentalizadas de aclaramiento total del organismo oscilaron entre 11,6 y 24,0 l/h/m²; el aclaramiento total del organismo pareció disminuir al aumentar las concentraciones plasmáticas de paclitaxel

Con una infusión de 3 horas, para un aumento del 30% en la dosis, la C_{max} y el AUC_{0-∞} aumentaron en un 75% y 81% respectivamente. El volumen de distribución aparente medio en el estado estacionario, con una infusión de paclitaxel de 24 horas, tuvo un rango de 198 a 688 l/m² indicando la distribución extravascular amplia y/o la afinidad a los tejidos de paclitaxel.

Tras la administración intravenosa de 100 mg/m² en perfusión durante 3 horas en pacientes con SK, la C_{max} media fue de 1530 ng/ml el AUC media fue de 5619 ng.h/ml. El aclaramiento fue de 20,6 l/h/m² y el volumen de distribución, de 291 l/m². El promedio de la semivida de eliminación terminal fue de 23,7 horas.

La variabilidad intrapaciente en la exposición sistémica al paclitaxel fue mínima. No hubo indicios de acumulación de paclitaxel tras varios ciclos de tratamiento. Paclitaxel se une a proteínas en un 89 a 98%, y no se ve afectada por la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona, o difenhidramina. 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 oscilan entre el 1,3 y el 12,6% de la dosis, lo que indica un extenso aclaramiento no renal. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar pueden ser los mecanismos principales de eliminación del paclitaxel. El paclitaxel parece ser metaboli-



Laboratorios
RICHMOND

zado 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 6α- hidroxipaclitaxel, 3'-p-hidroxipaclitaxel y 6α-3'-p-dihidroxi-paclitaxel, 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/m² estuvieron dentro de los límites definidos en pacientes no sometidos a diálisis.

Cuando se administró paclitaxel y doxorubicina de forma concomitante, se prolongó la distribución 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 donde se utilice cisplatino, doxoru-bicina o trastuzumab infórmese sobre el uso de estos medicamentos.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Nota: Para minimizar la exposición del paciente al DEHP que pueda filtrarse de los equipos o bolsas pa- ra perfusión, y otros dispositivos médicos de PVC plastificado, las soluciones diluidas de paclitaxel de- ben conservarse en frascos que no sean de PVC (de vidrio o polipropileno) o en bolsas de plástico (poli- propileno, poliolefina), 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.

El paclitaxel solo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo cualificado, en unidades espe- cializadas en la administración de agentes citotóxicos Todos los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H₂ antes de recibir el concentrado para solución para perfusión de paclitaxel 6 mg/ml.

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
Difenhidramina**	50 mg IV	30 a 60 min
Cimetidina o ranitidina	300 mg IV 50 mg IV	30 a 60 min

*8-20 mg para pacientes con SK

**o un antihistamínico equivalente, por ej., clorfeniramina

Para pacientes con carcinoma de ovario, se recomiendan los siguientes regímenes

Quimioterapia de primera línea para el cáncer de ovario: aunque se están investigando otros regí- menes posológicos, se recomienda utilizar un régimen combinado de paclitaxel y cisplatino. En función de la duración de la perfusión, se recomiendan:

a. Paclitaxel administrado por vía intravenosa a lo largo de 3 horas, a la dosis de 175 mg/m², seguido por cisplatino a una dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas, o bien
b. Paclitaxel administrado por vía intravenosa a lo largo de 24 horas a una dosis de 135 mg/m² seguido por cisplatino a la dosis de 75 mg/m² 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/m², administrada durante un periodo de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro.

Para pacientes con carcinoma de mama, se recomiendan los siguientes regímenes

Quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama: Para el tratamiento adyuvante de cáncer de ma- ma de ganglios positivos, el régimen recomendado es paclitaxel, a una dosis de 175 mg/m² por vía intra- venosa a lo largo de 3 horas cada 3 semanas por 4 ciclos, seguidos de un tratamiento de antraciclina y ciclofosfamida (AC).

Quimioterapia de primera línea para el cáncer de mama: cuando se utiliza en combinación con doxo- rubicina (50 mg/m²), el paclitaxel debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis re- comendada de paclitaxel es de 220 mg/m², administrada por vía intravenosa durante un periodo de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro. Cuando se utiliza en combinación con trastu- zumab, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrada por vía intravenosa durante un periodo de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro. La perfusión de paclitaxel pue- de iniciarse al día siguiente a la primera dosis de trastuzumab o inmediatamente después de las siguien- tes 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/m², administrada durante un periodo de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro.

Para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado

El régimen recomendado es paclitaxel administrado por vía intravenosa por un periodo de 3 horas una dosis de 175 mg/m², seguido por 80 mg/m² de cisplatino con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro.

Para el tratamiento de pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con sida

Se recomienda paclitaxel administrado a una dosis de 100 mg/m² administrado por vía intravenosa a lo largo de 3 horas cada 2 semanas. Las dosis siguientes de paclitaxel deben administrarse de acuerdo a la tolerancia de cada paciente. Paclitaxel no debe volver a administrarse hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³ (≥ 1000 células/mm³ para los pacientes con SK) y el recuento de plaquetas sea al menos de 100.000 cé- lulas/mm³ (≥ 75.000 células/mm³ para los pacientes con SK). Los pacientes que experimentan neutropenia grave (neutrófilos < 500 células/mm³ por una semana o más) o neuropatía periférica grave durante la terapia con paclitaxel, deben reducir la dosis en un 20% para los siguientes ciclos de paclitaxel (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 insu- fiencia hepática de leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tra- tados con paclitaxel.

Poplacion pediátrica

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.

Precauciones en la administración

Paclitaxel es una droga citotóxica anticancerosa y, como otros compuestos potencialmente tóxicos, de- be manipularse con cuidado. Se recomienda el uso de guantes. Si paclitaxel entra en contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente con agua y jabón. Luego de la exposición tóxica, los eventos incluye- ron, hormigueo, ardor y enrojecimiento. Si paclitaxel entra en contacto con las membranas mucosas, las membranas deben lavarse a fondo con agua. Respecto de la inhalación, se reportaron disnea, dolor de pecho, ardor en los ojos, dolor de garganta y náuseas.

Preparación para la administración intravenosa

El concentrado para solución para perfusión se debe diluir antes de usar y solo debe ser administrado por vía intravenosa. Paclitaxel debe administrarse a través de un filtro en línea con una membrana mi- croporosa no mayor a 0,22 micrones. Paclitaxel debe ser diluido empleando una técnica aséptica en solución de cloruro de sodio al 0,9%, so- lución de dextrosa al 5%, solución de dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5% en solución de Ringer, hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml. Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para determinar materia particula- da y decoloración previamente a la administración, cuando la solución y el envase lo permitan. Respecto de la preparación, las soluciones pueden mostrar turbidez, lo que es atribuible al vehículo de la formulación.

Manejo y disposición

Se deben considerar el manejo y la disposición adecuados de las drogas anticancerosas. La dilución debe llevarse a cabo en condiciones asépticas, en una zona designada y por personal con la formación adecuada. Para minimizar el riego de exposición dérmica, usar siempre guantes cuando se manipulen envases que contengan paclitaxel. Esto debe realizarse para todas las actividades de manipuleo.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibili- dad grave a paclitaxel u otras drogas formuladas con Cremophor ELP (aceite de castor polioxiethylado). Paclitaxel no debe usarse en pacientes con un recuento de neutrófilos basal menor a 1.500 células/ mm³ o en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con sida con un recuento de neutrófilos basal menor a 1.000 células/mm³ al inicio del tratamiento. Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia. En los casos de SK, el paclitaxel también está contraindicado en pacientes con infecciones concomi- tantes graves y no controladas.

ADVERTENCIAS

Paclitaxel debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para el cáncer. El manejo apropiado de las complicaciones solamente es posible cuando hay un diagnóstico adecuado y las facilidades para el tratamiento están disponibles. Todos los pacientes deben ser pretratados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonista H₂. Dada la posibilidad de extravasación se recomienda un atento monitoreo del lugar de infusión por posi- ble infiltración durante la administración del producto. Cuando se utilice en combinación con cisplatino, el paclitaxel debe administrarse antes que el cisplatino. La terapia con paclitaxel no debe administrarse en pacientes con tumores sólidos que tienen un recuento de neutrófilos basal menor a 1500 células/ mm³ y no debe administrarse a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionada a sida si el recuento de neutrófilos basal es menor a 1.000 células/mm³ Con el objeto de monitorear la aparición de supresión de médula ósea, principalmente neutropenia, la que puede ser grave y ocasionar infección, se reco- mienda que los recuentos de células sanguíneas periféricas sean realizados en todos los pacientes que reciben paclitaxel.

Reacciones de hipersensibilidad

Pacientes con historia de reacciones graves de hipersensibilidad a productos que contienen Cremoph- or ELP (Ej. ciclosporina y tenopósido concentrados para inyección) no deben tratarse con paclitaxel. Con el objeto de evitar la aparición de reacciones graves de hipersensibilidad, todos los pacientes trata- dos con paclitaxel deben ser premedicados con corticoesteroides (como dexametasona) dihidramina y antagonistas H₂ (como cimetidina o ranitidina). Síntomas menores como acaloramiento, reaccio- nes de la piel, disnea, hipotensión o taquicardia no requieren interrupción de la terapia. Se han producido reacciones de hipersensibilidad significativas, caracterizadas por disnea e hipoten- sión que exigieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada en < 1% de los pacientes tratados con paclitaxel después de una premedicación adecuada. Estas reacciones están mediadas probable- mente 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.

Hematológicas

Con el objeto de monitorear la aparición de mielotoxicidad, se recomienda realizar recuentos de células sanguíneas periféricas frecuentes en todos los pacientes que reciben paclitaxel. Los pacientes no de- ben ser tratados con ciclos subsiguientes de paclitaxel hasta que los neutrófilos se recuperen hasta un nivel ≥ 1500 células/mm³ y las plaquetas recuperen hasta un nivel ≥ 100.000 células/mm³ (≥ 75.000/mm³

para los pacientes con SK). En el estudio clínico de pacientes con SK, la mayoría de los pacientes reci- bían tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

Cardiovasculares

Con la administración de paclitaxel como único agente se han descrito casos raros de alteraciones gra- ves de la conducción cardiaca. Si los pacientes presentan alteraciones significativas de la conducción cardiaca durante la administración de paclitaxel, se les debe administrar un tratamiento adecuado y so- meterlos a vigilancia cardiaca continua durante el siguiente tratamiento con paclitaxel.

Durante la administración de paclitaxel, han sido observadas hipotensión, bradicardia e hipertensión, pero generalmente no requieren tratamiento.

Se recomienda vigilar con frecuencia las constantes vitales, en particular durante la primera hora de perfu- sión 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 cardiaca relacionada con el uso de paclitaxel, en el estudio clínico de pacientes con SK asociado a SIDA. Cuando paclitaxel se usa en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico, se recomienda el monitoreo de la función cardiaca. Cuando los pacientes son candidatos al tratamiento con paclitaxel en estas combinaciones, debe reali- zarse una valoración cardiaca inicial que incluya antecedentes, exploración física, ECG, ecocardiogra- ma o ventriculografía isotópica (MUGA). La función cardiaca debe seguirse vigilando durante el trata- miento (por ejemplo, cada tres meses). Esta vigilancia puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardiaca y el médico responsable debe evaluar cuidadosamente la dosis acu- mulada (mg/m²) 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 cardia- ca, aunque sea asintomática, el médico responsable debe evaluar cuidadosamente los beneficios que supondría prolongar el tratamiento frente al riesgo de producir daños cardiacos, incluidos daños poten- cialmente irreversibles. Si se decide continuar con la administración, la vigilancia de la función cardiaca debe ser más frecuente (por ejemplo, cada 1-2 ciclos).

Sistema nervioso

Aunque la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de sintomatología grave es inus- l y requiere una reducción de la dosis del 20% (un 25% para los pacientes con SK) para todos los cursos subsiguientes de paclitaxel.

Paclitaxel contiene alcohol, se debe tener cuidado debido a su posible efecto sobre el SNC. En pacientes con CPNM o con cáncer de ovario que recibían un tratamiento de primera línea, la administración de paclit- axel en perfusión durante 3 horas en combinación con cisplatino aumentó la incidencia de neurotoxicidad grave en comparación con el paclitaxel como agente único y con la ciclofosfamida seguida de cisplatino. 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 aplica- ción intraarterial.

El uso de paclitaxel en combinación con la radiación pulmonar, independientemente del orden cronoló- gico, puede contribuir a la aparición de neumonitis intersticial.

Hepáticos

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener un mayor riesgo de toxicidad, en particular de mie- losupresión de grado 3 - 4. No existen pruebas de que la toxicidad del paclitaxel aumente cuando se ad- ministra 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 mielosu- presión 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 pa- ra 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 he- pática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

En casos raros, se ha descrito *colitis pseudomembranosa*, incluso en pacientes que no habían sido trata- dos concomitantemente con antibióticos. Esta reacción debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferen- cial 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 pa- clitaxel debe reducirse en un 25%.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

El régimen recomendado para la administración de paclitaxel en la quimioterapia de primera línea del carcinoma 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 descrito para su uso como agente único. La mielosupresión es más profunda cuando paclitaxel es administrado luego de cisplati- no que con secuencias alternas (paclitaxel, antes del cisplatino). Los datos farmacocinéticos de pacli- taxel muestran un descenso en el aclaramiento de paclitaxel de aproximadamente el 20%, cuando pa- clitaxel se administra luego de cisplatino. En los cánceres ginecológicos, las pacientes tratadas con paclitaxel y cisplatino pueden tener un ma- yor riesgo de insuficiencia renal que las tratadas con cisplatino solo. 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.

El metabolismo de paclitaxel es catalizado por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por lo tanto, en ausencia de un estudio farmacocinético de interacción medicamentososa Se debe tener cuidado cuando se administra paclitaxel concomitantemente con medicamentos inhibidores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4. Inhibidores (Ej. ketoconazol y antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluo- xetina, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir y gemfibrozilo) porque la toxici- dad de paclitaxel puede aumentar debido a la mayor exposición a paclitaxel. Se recomienda no adminis- trar paclitaxel conjuntamente con medicamentos inductores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4 (Ej.

Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nenvirapina), porque el menor grado de exposición a paclitaxel puede afectar a su eficacia.

Los estudios en pacientes con SK que utilizaban varios medicamentos concomitantes sugieren que el aclaramiento sistémico del paclitaxel es significativamente menor en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no de indinavir. No se dispone de información suficiente sobre las interacciones con otros inhibi- dores de la proteasa. Por consiguiente, el paclitaxel debe administrarse con precaución a pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la proteasa.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Se ha demostrado que el paclitaxel tiene efectos teratógenos, embriotóxicos y mutágenos en muchos sistemas experimentales.

Por tanto, 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 recepto- res hormonales.

Se ha demostrado que el paclitaxel tiene efectos embriotóxicos y fetotóxicos en conejos, y reduce la fertilidad en ratas.

Se han observado efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos a dosis bajas, y pérdi- da de fertilidad en machos y hembras a dosis tóxicas. Se observó toxicidad embriofetal, indicada por mortalidad uterina, aumento de reabsorciones intrauterinas y aumento de muertes fetales con la ad- ministración de dosis tóxicas para la madre a ratas y conejos. En conejos, se observaron efectos tera- tógenos a dosis inferiores a la toxicidad materna. Se observó una excreción limitada de paclitaxel en la leche de ratas lactantes. El paclitaxel no tuvo efectos mutágenos, pero causó aberraciones cromosó- micas tanto in vitro como in vivo. No se ha estudiado el potencial cancerígeno del paclitaxel. En estu- dios histopatológicos, se observaron efectos neurotóxicos retardados tras la administración reiterada, sin indicios o con indicios limitados de recuperación.

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 periodo 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.

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 lo 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 méto- dos anticonceptivos efectivos, a menos que el estado clínico de la madre exija el tratamiento con paclitaxel. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento con paclitaxel.

Se recomienda a los varones tratados con paclitaxel que se abstengan de engendrar hijos durante y hasta 6 meses después del tratamiento.

Lactancia

El uso de paclitaxel está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si paclitaxel se excreta en 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 pa- ra los humanos. Los pacientes varones deben informarse sobre la criopreservación de espermatozoi- des antes de iniciar el tratamiento con paclitaxel debido al riesgo de esterilidad irreversible.

Efectos sobre la capacidad para 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

Reacciones Hematológicas

La reacción adversa significativa más frecuente fue la supresión de la médula ósea presentando neu- tropenia grave (< 500 células/mm³), no asociada a episodios febriles. La reacción adversa menos frecuente presentó neutropenia grave durante ≥ 7 días. Se reportó trombocitopenia con un recuento plaquetario mínimo < 50.000 células/mm³. Se observó anemia (Hb < 5 mmol/l). La incidencia y la gravedad de la anemia está relacionada con el estado basal de la hemoglobina. La supresión de la médula ósea fue la toxicidad limitante mayor de la dosis de paclitaxel.

Reacciones de hipersensibilidad

Los síntomas más frecuentes observados durante las reacciones graves fueron hipotensión, angioe- dema, insuficiencia respiratoria y urticaria generalizada Las reacciones de hipersensibilidad menores consistieron principalmente en rubor y exantema

Neurológicas

Se observó con frecuencia neuropatía periférica.

La neuropatía periférica obligó a suspender el tratamiento con paclitaxel en algunos casos. Habitual- mente, los síntomas sensoriales mejoraron o se resolvieron varios meses después de suspender el paclitaxel. Las neuropatías preexistentes ocasionadas por tratamientos previos no son una contraindi-