

Panataxel® Paclitaxel

Solución inyectable Concentrado para infusión

Vía de administración: IV

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Panataxel® solución estéril para inyección contiene por ml:

Paclitaxel	6 mg
Aceite de Castor Polioxilado 35	527 mg
Alcohol absoluto c.s.p.	1 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico
Código ATC: L01CD01

INDICACIONES

Panataxel® está indicado en primera línea, en combinación con Cisplatino, para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado.

Panataxel® también está indicado en líneas de tratamiento posteriores.

Panataxel® está indicado en combinación con Cisplatino, para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas, en pacientes que no son candidatos a una potencial cirugía curativa y/o radioterapia.

Panataxel® está indicado en segunda línea de tratamiento en el sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA.

Panataxel® está indicado en el tratamiento del carcinoma de mama metastásico tras el fracaso de la quimioterapia combinada o en recaídas producidas luego de 6 meses de quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina a menos que exista una contraindicación clínica para las mismas.

Panataxel® está indicado en adyuvancia para el tratamiento del cáncer de mama con nódulo positivo, administrado en forma secuencial con esquemas de quimioterapia con doxorubicina. La evidencia aportada por los ensayos clínicos, demostró un beneficio en la supervivencia global y libre de enfermedad en la población total de pacientes con tumores receptores-positivos y receptores-negativos, pero este beneficio fue demostrado en forma específica (seguimiento medio mayor de 30 meses) sólo en pacientes con tumores receptores-negativos de estrógenos y progesterona.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica

Paclitaxel es un agente antimicrotubular que promueve el ensamblaje de los microtúbulos provenientes de los dímeros de la tubulina y estabiliza los microtúbulos al impedir la despolimerización. Dicha estabilización resulta en la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos, la cual resulta de gran importancia para las funciones celulares de interfase y mitóticas vitales.

Asimismo, paclitaxel induce la formación anormal de paquetes y haces de microtúbulos por todo el ciclo celular así como, múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

Con posterioridad a la administración intravenosa las concentraciones plasmáticas de paclitaxel declinaron de una manera bifásica.

La rápida declinación inicial representa la distribución al compartimiento periférico y la eliminación de la droga. La fase posterior se debe, en parte, a un flujo relativamente lento de paclitaxel a partir del compartimiento periférico.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de paclitaxel luego de infusiones de 3 a 24 horas en niveles de dosis ubicados entre los 135 y 175 mg/m² fueron determinados en un estudio aleatorizado de Fase III que se realizó en pacientes con cáncer ovárico.

Con una infusión de 24 horas de paclitaxel, un aumento del 30% en la dosis administrada (135 mg/m² versus 175 mg/m²) incrementó la C_{max} en un 87%, mientras que la AUC_(0-∞) siguió siendo proporcional. No obstante, con una infusión de 3 horas, para un incremento del 30% de la dosis, la C_{max} y la AUC_(0-∞) fueron incrementadas en un 68% y 89%, respectivamente. El volumen aparente medio de distribución a estado estacionario, una vez administrada la infusión de 24 horas varió de 227 a 688 l/m² indicando una extensiva distribución extravascular y/o la afinidad a los tejidos de paclitaxel.

Los parámetros farmacocinéticos de paclitaxel fueron también evaluados en pacientes adultos con cáncer que recibieron dosis únicas de 15 - 135 mg/m² y son consistentes con los hallazgos del estudio en pacientes con cáncer de ovario. No ha sido estudiada la farmacocinética de paclitaxel en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA.

Paclitaxel se une a proteínas en un 89 a 98% y esta unión no se ve afectada por la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina.

Entre un 1,3% y el 12,6% de la dosis se recupera en orina como droga inalterada, lo que indica un aclaramiento no renal amplio. Para dosis entre 225 y 250 mg/m², un 71% se excreta en las heces en 120 horas y un 14% se recupera en orina. Paclitaxel representa una media del 5% de lo recuperado en las heces, mientras que sus metabolitos, especialmente el 6 α-hidroxi paclitaxel, aporta el resto.

Paclitaxel es metabolizado, principalmente, a 6 α-hidroxi paclitaxel por el citocromo P450, CYP2C8 y a 2 metabolitos menores, 3'-p-hidroxi paclitaxel y 6 α-hidroxi paclitaxel por la CYP3A4. *In vitro*, el metabolismo de paclitaxel a 6 α-hidroxi paclitaxel es inhibido por un número de agentes (ketoconazol, verapamilo, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, tenipósido, etopósido y vincristina).

Testosterona, 17-etinil estradiol, ácido retinoico y quercetina, un inhibidor específico de la isoenzima CYP2C8, también logran inhibir la formación del 6-hidroxi paclitaxel *in vitro*. La farmacocinética de paclitaxel puede asimismo verse alterada *in vivo* como resultado de interacciones con compuestos que resultan ser substratos, inductores o inhibidores de la CYP2C8 y/o CYP3A4.

Para pacientes con bilirrubina anormal ≤2 veces el límite superior normal (LSN), la exposición plasmática a paclitaxel aumenta, pero no parece incrementar la frecuencia o severidad de la toxicidad. Para pacientes con bilirrubina sérica total >2 el LSN, se observa una incidencia más alta de mielosupresión severa, estadísticamente no significativa, incluso a dosis reducida (110 mg/m²) pero no hay aumento en la exposición plasmática. No ha sido investigado el efecto de la disfunción renal en la disposición de paclitaxel.

Es posible que se presenten interacciones de paclitaxel cuando se administra concomitantemente con otras drogas, pero esto no ha sido investigado formalmente.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Nota: No se recomienda el contacto del concentrado sin diluir con dispositivos o componentes utilizados para la preparación de soluciones para infusión que contengan PVC plastificados. Para minimizar la exposición del paciente con plásticos que contengan DEHP ([di-(2-etilhexil)ftalato]), el cual puede ser liberado desde las bolsas que contenga PVC, la solución diluida de **Panataxel®** debe ser almacenada en botellas de vidrio o polipropileno, o bolsas de plástico de polipropileno o poliolefina y ser administrado a través de vías de administración de polietileno.

Todos los pacientes deben ser premedicados con el objeto de prevenir reacciones de hipersensibilidad severa. Dicha premedicación puede consistir en:

- 20 mg de dexametasona por vía oral 12 y 6 horas antes de la administración de **Panataxel®**.
- 50 mg de difenhidramina o un equivalente, por vía intravenosa 30 a 60 minutos antes del **Panataxel®** y
- 300 mg de cimetidina o 50 mg de ranitidina, por vía intravenosa 30 a 60 minutos antes del tratamiento con **Panataxel®**.

Cáncer de ovario

• Pacientes vírgenes de tratamiento para el cáncer de ovario. Se recomienda uno de los siguientes regímenes, cada 3 semanas. Deben considerarse las diferencias de toxicidad para seleccionar el régimen apropiado.

- Panataxel®** 175 mg/m² en forma intravenosa a ser administrado en tres horas, seguido por Cisplatino a 75 mg/m² o
- Panataxel®** 135 mg/m² en infusión continua de 24 horas, seguido por Cisplatino a 75 mg/m².

• Pacientes previamente tratadas. En esta clase de pacientes la dosis y esquemas de **Panataxel®** pueden ser varios. La dosis recomendada de **Panataxel®** es de 135 o 175 mg/m² administrado en forma intravenosa, en tres horas cada tres semanas.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Se recomienda una dosis de **Panataxel®** de 135 mg/m² en infusión de 24 horas, seguido de Cisplatino 75 mg/m². Este esquema se repetirá cada tres semanas.

Sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA

Se recomienda una dosis de **Panataxel®** de 135 mg/m² a pasar en tres horas en forma intravenosa cada tres semanas o 100 mg/m² con un mismo tiempo de infusión, pero cada dos semanas (intensidad de dosis: 45 - 50 mg/m²/semana). El primer esquema fue más tóxico. El último esquema (100 mg/m² cada dos semanas) se recomienda en pacientes con baja performance.

Teniendo en cuenta la inmunosupresión que tienen los pacientes con VIH avanzado, se recomiendan las siguientes modificaciones:

- Reducir la dosis de dexametasona a 10 mg vía oral (en vez de 20 mg);
- Iniciar o repetir el tratamiento con **Panataxel®** sólo si el recuento de neutrófilos es al menos de 1.000 células/mm³;
- Reducir los cursos subsiguientes de **Panataxel®** en un 20%, en aquellos pacientes que experimenten neutropenia severa (neutrófilos <500 células/mm³ por una semana o más);
- Iniciar en forma concomitante factores de crecimiento hemopoético (G-CSF) si está clínicamente indicado.

Cáncer de mama

- Para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con:

Tratamiento en adyuvancia de cáncer de mama con nódulo positivo: la dosis recomendada de **Panataxel®** es de 175 mg/m² en forma intravenosa administrada en tres horas cada tres semanas, por cuatro cursos. Estos deben aplicarse en forma secuencial luego del esquema de combinación que contiene doxorubicina. En los ensayos clínicos el esquema que se utilizó fue doxorubicina y ciclofosfamida en cuatro cursos.

- Después del fracaso de la quimioterapia inicial para la enfermedad metastásica o recaída dentro de los siguientes 6 meses de la quimioterapia adyuvante, la dosis recomendada de **Panataxel®** es de 175 mg/m², administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada tres semanas.

Los cursos de administración de paclitaxel en pacientes con tumores sólidos (ovario, mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas) no deberán reiterarse hasta que el recuento de neutrófilos alcance por lo menos 1.500 células/mm³, mientras que el valor correspondiente al recuento de plaquetas sea de al menos, 100.000 células/mm³. **Panataxel®** no debe administrarse a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA si el recuento de neutrófilos es menor a 1.000 células/mm³. Aquellos pacientes que experimentaron neutropenia severa (con neutrófilos con un valor de <500 células/mm³), durante una semana o más, o bien que experimentaron neuropatía periférica severa, durante la terapia con paclitaxel, deberán reducir la dosis en un 20 % en los siguientes cursos de administración de paclitaxel. La incidencia de la neurotoxicidad y la severidad de la neutropenia aumentan con la dosis.

Alteración de la Función Hepática

Los pacientes con alteración de la función hepática pueden tener un mayor riesgo de toxicidad, particularmente mielosupresión grado 3 - 4. Las recomendaciones para el ajuste de la dosis para el primer curso de tratamiento son mostradas en el siguiente cuadro, tanto para la infusión de 3 horas como para la de 24 horas. Reducciones adicionales de la dosis en cursos subsiguientes deberán estar basadas en la tolerancia individual. Los pacientes deben ser controlados muy de cerca por el desarrollo de una mielosupresión marcada.

RECOMENDACIONES PARA LA DOSIFICACIÓN EN PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA^a

Grado de Alteración de la Función Hepática		Dosis de paclitaxel recomendada ^c	
Infusión de 24 horas			
Nivel de Transaminasas	Nivel de Bilirrubina ^b		
<2 x VSN	y	≤1,5 mg/dl	135 mg/m ²
2 - <10 x VSN	y	≤1,5 mg/dl	100 mg/m ²
<10 x VSN	y	1,6 - 7,5 mg/dl	50 mg/m ²
≥10 x VSN	o	>7,5 mg/dl	No se recomienda
Infusión de 3 horas		Dosis de paclitaxel recomendada ^c	
Nivel de Transaminasas	Nivel de Bilirrubina ^b		
<10 x VSN	y	≤1,25 x VSN	175 mg/m ²
<10 x VSN	y	1,26 - 2,0 x VSN	135 mg/m ²
<10 x VSN	y	2,01 - 5,0 x VSN	90 mg/m ²
≥10 x VSN	o	>5,0 x VSN	No se recomienda

^a Estas recomendaciones están basadas en datos de estudio clínicos en las dosificaciones de 135 mg/m² durante 24 horas o de 175 mg/m² durante 3 horas para pacientes sin insuficiencia hepática.

^b Las diferencias en los niveles de bilirrubina entre la infusión de 3 horas y la de 24 horas son debidas a diferencias en el diseño del estudio clínico.

^c Las recomendaciones de dosis son para el primer curso de terapia; las reducciones adicionales en cursos subsiguientes deben estar basadas en la tolerancia individual.

VSN: Valor Superior Normal

Precauciones en la preparación y administración

Panataxel® es una droga anticancerígena citotóxica y, en tal sentido, tal como sucede con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe tenerse mucho cuidado cuando se manipula.

Se recomienda el uso de guantes. Si la solución que **Panataxel®** entra en contacto con la piel, lávela inmediatamente con abundante agua y jabón. Con posterioridad a la exposición tóxica, se observaron efectos adversos tales como acantosis, ardor y enrojecimiento. Si **Panataxel®** entra en contacto con la membrana mucosa, deberá lavarse la membrana con abundante cantidad de agua. Luego de la inhalación del producto, se reportaron casos de disnea, dolor de pecho, ardor en los ojos, dolor de garganta y náuseas.

Dada la posibilidad de extravasación, se aconseja monitorear el sitio donde se aplica la infusión ante la posibilidad de una infiltración durante la administración de la droga.

Preparación para la administración

Panataxel® debe diluirse antes de su infusión.

Panataxel® puede ser diluido en solución de cloruro de sodio 0,9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa en Ringer para llegar a una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

Los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente para verificar la ausencia de partículas extrañas o decoloración antes de la administración siempre que el envase y la solución así lo permitan.

Al prepararlas, las soluciones pueden mostrar cierto enturbiamiento atribuible al vehículo de la formulación.

Los datos recolectados para la presencia del plástico DEHP

(es decir, el di-(2-etil-hexil)-Ftalato), indican que los niveles aumentan con el paso del tiempo y con la concentración cuando las soluciones son preparadas en envases de PVC. En consecuencia el uso de envases de PVC y de sets de administración de PVC no resulta recomendable. En tal sentido, las soluciones diluidas de paclitaxel deberán ser preparadas y almacenadas en frascos de vidrio, o en recipientes de polipropileno o poliolefina. Por lo tanto, no deberá utilizarse ningún set de administración que contenga PVC en su material de elaboración.

Panataxel® deberá ser administrado a través de un filtro con una membrana microporosa no mayor a los 0,22 micrones.

La utilización de elementos para filtros, que poseen ya incorporados tubos de entrada y salida, recubiertos de PVC, no ha resultado en una liberación significativa del DEHP.

Manejo y disposición

Se deben considerar el manejo y la disposición adecuados de las drogas anticancerosas. Se han publicado guías al respecto. No hay acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en estas guías son necesarios o apropiados. Para minimizar el riesgo de exposición dérmica, usar siempre guantes cuando se manipulen envases que contengan paclitaxel. Esto debe realizarse para todas las actividades de manipuleo.

CONTRAINDICACIONES

Panataxel® está contraindicado para los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel o a otras drogas formuladas en Cremophor (aceite de castor polioxilado). No deberá utilizarse en pacientes con neutropenia <1.500 células/mm³ o en pacientes con Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA con un recuento basal de neutrófilos <1.000 células/mm³.

ADVERTENCIAS

Panataxel® solución inyectable deberá ser administrado bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

El manejo adecuado de aquellas complicaciones que pudieren surgir resulta posible sólo cuando se dispone de un diagnóstico e instalaciones apropiadas de manera inmediata.

En el 2 - 4 % de los pacientes que recibieron paclitaxel durante los estudios de investigación clínica, se registraron anafilaxia y reacciones severas de hipersensibilidad caracterizadas por disnea e hipotensión que exigen tratamiento, angioedema y urticaria generalizada. Se observaron reacciones fatales, a pesar de la premedicación. Todos los pacientes deberían ser tratados en forma previa con corticosteroides, difenhidramina y antagonistas H₂. Aquellos pacientes que experimentaron reacciones severas de hipersensibilidad a los efectos de paclitaxel no deberán volver a recibir esta droga.

No debería emplearse la terapia con paclitaxel en el caso de aquellos pacientes que padecen tumores sólidos y con recuentos de neutrófilos basales inferiores a 1.500 células/mm³, así como en pacientes con Sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA con recuento de neutrófilos basales inferiores a 1.000 células/mm³. Para monitorear la ocurrencia de una supresión de la médula ósea, fundamentalmente neutropenia, que puede ser severa y llevar a una infección, se recomienda efectuar recuentos habituales de células en sangre periférica en todos los pacientes que reciben este medicamento.

Reacciones de Hipersensibilidad

No deberá tratarse con paclitaxel a aquellos pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severa a los productos que contienen aceite de castor polioxilado. Para evitar la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad aún más severas, todos los pacientes tratados con paclitaxel deberán ser premedicados con corticosteroides (por ejemplo, dexametasona), difenhidramina y antagonistas H₂ (tales como cimetidina o ranitidina). El surgimiento de síntomas menores como por ejemplo, ruborización, reacciones en la piel, disnea, hipotensión o taquicardia no requiere la interrupción del tratamiento. Sin embargo, aquellas reacciones más severas, tales como hipotensión que requiere su correspondiente tratamiento, o como la disnea que exige el uso de broncodilatadores, angioedema o urticaria generalizada implican una inmediata discontinuación de paclitaxel así como una terapia sintomática agresiva. Aquellos pacientes que han desarrollado reacciones severas de hipersensibilidad no deberán someterse a un nuevo tratamiento con paclitaxel.

Hematológicas

No deberá recurrirse a una terapia con **Panataxel®** en aquellos pacientes con recuentos basales de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm³. Durante el tratamiento con paclitaxel a fin de poder comprobar la existencia de mielotoxicidad, se recomienda la realización de un monitoreo frecuente del recuento periférico de la cantidad de células sanguíneas.

Los pacientes no deben volver a ser tratados con ciclos posteriores de paclitaxel hasta comprobar que el recuento de neutrófilos recupera el nivel de más de 1.500 células/mm³ mientras se observa que el nivel de plaquetas se recupera hasta alcanzar las 100.000 células/mm³. En el caso de neutropenia severa (con un valor menor de 500 células/mm³ durante 7 días o más), durante un curso de terapia con paclitaxel, se recomienda una reducción del 20% de la dosis para los posteriores cursos de terapia.

Para pacientes con enfermedad avanzada asociada a VIH y bajo riesgo de Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA, paclitaxel

puede ser iniciado y repetido (a la dosis recomendada para esta enfermedad) si el recuento de neutrófilos es de al menos 1.000 células/mm³.

Cardiovasculares

Con frecuencia se ha observado hipotensión, bradicardia e hipertensión durante la administración de paclitaxel. No obstante, en estos casos no resulta necesario recurrir a un tratamiento. En ocasiones, la administración de paclitaxel a través de infusiones debe interrumpirse o discontinuarse debido a hipertensión inicial o recurrente. Se recomienda un frecuente monitoreo de los signos vitales del paciente, en especial durante el transcurso de la primera hora de la infusión de paclitaxel siguiéndose un procedimiento por demás cuidadoso. No se requiere un monitoreo cardíaco continuo, salvo en los pacientes con serias anomalías de la conducción. Cuando paclitaxel es utilizado en combinación con doxorubicina para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, se recomienda el monitoreo continuo de la función cardíaca.

Se han documentado en <1% de los pacientes anomalías de la conducción durante la terapia con paclitaxel, que en algunos casos requiere de un marcapasos. Si los pacientes desarrollan anomalías de la conducción significativas durante la infusión con paclitaxel, se deberá administrar la terapia apropiada e instaurar un monitoreo cardíaco continuo durante la terapia subsecuente con paclitaxel.

Sistema Nervioso

Si bien resulta frecuente la ocurrencia de neuropatía periférica, el desarrollo de una sintomatología más severa no es habitual y exige una reducción de la dosis de un 20%, en lo que respecta a los posteriores cursos de tratamiento con paclitaxel.

Panataxel® contiene alcohol en su formulación. Esto se debe tener en cuenta sobre posibles efectos sobre el sistema nervioso central u otros efectos del alcohol.

Hepáticas

Existe evidencia limitada de que la mielotoxicidad por paclitaxel puede ser exacerbada en pacientes con bilirrubina sérica total >2 veces del VSN. Se debe tener cuidado extremo al administrar paclitaxel en estos pacientes.

Reacciones en el sitio donde se aplica la inyección

Las reacciones en el sitio de inyección, incluyendo las secundarias a la extravasación, son por lo general leves. Se mencionan eritema, hiperestesia, decoloración de la piel e hinchazón en el sitio donde se aplicó la inyección. Estas reacciones se han observado con mayor frecuencia dentro de la infusión de 24 horas que en el caso de la infusión de 3 horas de duración. En muy pocas oportunidades se reportaron casos de recurrencia de reacciones cutáneas en el sitio donde se aplicó la inyección tras haberse administrado paclitaxel en un sitio diferente.

Se registraron episodios más severos tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación cutánea, necrosis y fibrosis. En algunos casos, el inicio de la reacción en el sitio donde se aplicó la inyección se produjo durante una infusión prolongada o bien se retrasó por 7 a 10 días.

Se desconoce la existencia de un tratamiento específico contra la extravasación. Dada la posibilidad de extravasación, se aconseja monitorear el sitio donde se aplica la infusión ante la posibilidad de una infiltración durante la administración de la droga.

Incompatibilidad con materiales de PVC

No se recomienda el contacto del concentrado no diluido con equipos o dispositivos de PVC usados para preparar soluciones para infusión. Con el objeto de minimizar la exposición al paciente del plastificante DHEP (di - (2-etilhexil) ftalato) que puede ser liberado de las bolsas o sets de infusión de PVC, las soluciones diluidas de paclitaxel deben ser almacenadas preferentemente en botellas (vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrado a través de sets de administración con vías de polietileno.

Panataxel® debe administrarse a través de un filtro en línea con una membrana microporosa no mayor a 0,22 micrones.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Cuando se administran dosis escaladas de Paclitaxel (110 - 200 mg/m²) y de Cisplatino (50 ó 75 mg/m²), en infusiones secuenciales, se constata que la mielosupresión es más profunda cuando se administra luego de haberse suministrado Cisplatino, que en el orden inverso (es decir Paclitaxel antes que Cisplatino). Los datos farmacocinéticos en estos pacientes evidenciaron un descenso en el aclaramiento de paclitaxel de alrededor del 33% cuando paclitaxel fue administrado luego de la dosis de Cisplatino.

El metabolismo de paclitaxel es catalizado por el citocromo P450 (isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4). Se debe tener precaución cuando paclitaxel se administra en forma concomitante con sustratos conocidos (como ser midazolam, buspirona, felodipino, lovastatina, eletriptán, sildenafil, simvastatina y triazolam), inhibidores (como atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina), e inductores (por ejemplo rifampicina y carbamazepina) de CYP3A4.

A su vez, se debe tener precaución cuando paclitaxel se administra junto con sustratos conocidos (como repaglinida y rosiglitazona) inhibidores (como el gemfibrozilo), e inductores (como la rifampicina) de CYP2C8.

No han sido evaluadas en pruebas clínicas las interacciones potenciales entre paclitaxel, un sustrato de CYP3A4, y los

inhibidores de proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir), que son sustratos y/o inhibidores de CYP3A4.

Según informes científicos, los niveles plasmáticos correspondientes a doxorubicina (y su metabolito activo, doxorubicinol) pueden verse incrementados cuando paclitaxel y doxorubicina son administrados en forma combinada.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Dificultades en materia de Fertilidad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico del paclitaxel. Se ha demostrado que paclitaxel ha resultado ser mutagénico en los sistemas de tests mamarios *in vitro* (se observaron aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) e *in vivo* (en los tests del micronúcleo en ratones); sin embargo este producto no induce mutagenicidad en el test de Ames y en el ensayo de la mutación del gen CHO/HGPRT.

La administración de paclitaxel previo a y durante el apareamiento produjo trastornos de la fertilidad en ratas machos y hembras a dosis iguales o mayores que 1 mg/kg/día (aproximadamente 0,04 la dosis humana recomendada máxima diaria expresada en mg/m²). A esta dosis, paclitaxel disminuyó la fertilidad e índices reproductivos y aumentó la embrio y fetotoxicidad.

Paclitaxel puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de paclitaxel durante el período de organogénesis en conejos a dosis de 3 mg/kg/día (cerca de 0,2 veces la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) causó toxicidad embrional y fetal, indicada por mortalidad intrauterina, e incremento en las resorciones y en la muerte fetales. También se observó toxicidad materna a esta dosis.

No se observaron efectos teratogénicos a dosis de 1 mg/kg/día (alrededor de 1/15 de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²); no se ha podido evaluar el potencial teratogénico a dosis más elevadas debido a la extensa mortalidad fetal.

Embarazo

Categoría D

No hay estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Si paclitaxel se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe la droga, debe ser advertida del daño potencial al feto. Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para evitar quedar embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si paclitaxel se excreta en leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana y a que existe potencial de reacciones adversas serias en los lactantes con paclitaxel, se recomienda suspender la lactancia si la madre es tratada con **Panataxel®**.

Empleo en pediatría

No han sido establecidas la seguridad y efectividad de paclitaxel en pacientes pediátricos.

Empleo en geriatría

La mielosupresión y la neuropatía severa son más frecuentes en los pacientes ancianos. Las estimaciones de la eficacia parecen similares en pacientes ancianos y en los jóvenes. Sin embargo no hay suficiente información para determinar con confianza la eficacia comparativa. También se observó que los pacientes ancianos tienen una supervivencia menor a los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No existen recomendaciones de ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Se deberá ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de acuerdo a sus niveles de transaminasas y bilirrubina sérica.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones hematológicas

La supresión de la médula ósea fue la toxicidad limitante mayor de la dosis de paclitaxel. La neutropenia, la toxicidad hematológica más importante, fue dependiente de la dosis y del régimen de dosificación y fue en general rápidamente reversible.

Fueron frecuentes la fiebre y los episodios infecciosos. Estos episodios rara vez fueron fatales e incluyeron sepsis, neumonía y peritonitis. Las infecciones del tracto urinario y del tracto respiratorio alto fueron las complicaciones infecciosas más frecuentemente reportadas.

Se reportó trombocitopenia, anemia y la caída del recuento de plaquetas por debajo de 100.000 células/mm³ al menos una vez durante el tratamiento. Los episodios de hemorragias fueron poco frecuentes.

Reacciones de hipersensibilidad

Los síntomas más frecuentes observados durante las reacciones severas fueron, disnea, acaloramiento, dolor de pecho y taquicardia. También se observó dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión.

Las reacciones de hipersensibilidad menores consistieron principalmente en acaloramiento, erupción, disnea, taquicardia e hipotensión. La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad permaneció relativamente estable durante el período del tratamiento completo.

Se han reportado escalofríos, shock y dolor de espalda en asociación con reacciones de hipersensibilidad.

Cardiovasculares

Se han reportado hipotensión y bradicardia, generalmente ninguno de estos cambios en los signos vitales ocasionó síntomas y tampoco requirieron terapia específica ni discontinuación de la terapia.

Los eventos cardiovasculares importantes fueron poco frecuentes e incluyeron síncope, anomalías del ritmo, hipertensión y trombosis venosa. Uno de los pacientes con síncope tratado con paclitaxel a una dosis de 175 mg/m² durante 24 horas tuvo hipotensión progresiva y murió. Las arritmias incluyeron taquicardia ventricular asintomática, bigeminismo y bloqueo AV completo requiriendo instalación de marcapasos.

Se observaron anomalías en los ECG. Las más frecuentemente reportadas fueron anomalías de repolarización no específicas, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal y latidos prematuros. Se reportaron casos de infarto de miocardio. La insuficiencia cardíaca congestiva, que incluye la disfunción cardíaca de la fracción de eyección ventricular izquierda o falla ventricular, ha sido reportada típicamente en pacientes que recibieron otra quimioterapia, notablemente antraciclinas.

Como parte del seguimiento continuo de la seguridad de paclitaxel, se reportaron casos de fibrilación atrial y taquicardia supraventricular.

Respiratorias

Se reportaron casos de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y embolismo pulmonar. Se han reportado casos de neumonía por radiación en pacientes que recibieron radioterapia concurrente. Como parte del seguimiento continuo de la seguridad de paclitaxel se han reportado casos de efusión pleural y falla respiratoria.

Neurológicas

Se observó con frecuencia neuropatía periférica. La parestesia ocurre frecuentemente en forma de hiperestesia. Otros eventos neurológicos serios luego de la administración de paclitaxel han sido poco frecuentes o incluyeron epilepsia (gran mal), síncope, ataxia y neuroencefalopatía.

Se han informado casos de neuropatía autonómica que produjo íleo paralítico. También han sido reportados trastornos en los nervios ópticos y/o visuales, particularmente en pacientes que han recibido dosis más altas que las recomendadas. Generalmente, estos efectos han sido reversibles. Sin embargo, en la literatura médica, se han informado raramente casos anormales de potenciales evocados visuales, que han sugerido daño persistente del nervio óptico. También se informaron reportes pos mercadeo de toxicidad auditiva (pérdida de audición y tinnitus).

Se han informado, como parte del seguimiento continuo de la seguridad de paclitaxel, casos de convulsiones, mareos y cefalea.

Artralgia /mialgia

Los síntomas reportados fueron generalmente transitorios, ocurrieron 2 ó 3 días después de la administración de paclitaxel y desaparecieron dentro de los pocos días.

Hepáticas

Se reportaron elevaciones en la bilirrubina, fosfatasa alcalina y ASAT. Se informaron casos de necrosis y encefalopatía hepática que llevaron a la muerte.

Renales

Se reportaron casos de toxicidad renal de grado 3 o 4 en pacientes tratados con paclitaxel por sarcoma de Kaposi. Un paciente con nefropatía de VIH sospechosa de grado 4 tuvo que discontinuar la terapia. También se reportó insuficiencia renal con elevaciones reversibles de la creatinina sérica.

Los pacientes con cáncer ginecológico tratados con paclitaxel y cisplatino pueden tener un riesgo aumentado de falla renal durante la terapia de combinación de paclitaxel y cisplatino en cáncer ginecológico comparado con cisplatino solo.

Gastrointestinales

Se reportaron náuseas /vómitos, diarrea y mucositis. Generalmente, estas manifestaciones fueron leves a moderadas.

También se ha reportado obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica y deshidratación. A pesar de la coadministración de G-CSF, se informaron casos de enterocolitis neutropénica (filitis) en pacientes tratados con paclitaxel solo y en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

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.

Se han reportado eventos adversos 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 en casi todos los pacientes. Se reportaron trastornos en la piel y las uñas (cambios en la pigmentación o decoloración), estas últimas poco frecuentes. El edema fue el evento más frecuentemente local y relacionado con la enfermedad. Hubo reportes de anomalías de la piel relacionadas con recalla a la radiación, así como también de erupción maculopapular, prurito, síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica tóxica. En la experiencia pos mercadeo se ha reportado edema difuso, engrosamiento y esclerosamiento de la piel con la administración de paclitaxel. Se ha reportado que paclitaxel exacerba los signos y síntomas de la esclerodermia. Se reportaron astenia y malestar. Se informaron casos de conjuntivitis, lagrimación aumentada, anorexia, estado confusional, fotopsia, manchas visuales, vértigo y aumento de la creatinina sanguínea.

Exposición accidental

Respecto de la inhalación, se reportaron disnea, dolor de pecho, ardor en los ojos, dolor de garganta y náuseas. Luego de la exposición tóxica, los eventos incluyeron hormigueo, quemazón y enrojecimiento.

Experiencia pos comercialización

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe ningún antídoto conocido para el tratamiento de la sobredosis de paclitaxel. Las complicaciones primarias como consecuencia de una sobredosis de paclitaxel consistirían en la supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis. La sobredosis en pacientes pediátricos pueden estar asociadas con la toxicidad aguda del etanol.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Panataxel®: envases con 1 frasco ampolla conteniendo 5 ml (30 mg), 16,7 ml (100 mg), 25 ml (150 mg), y 50 ml (300 mg).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2 °C y 8 °C en su envase original. El congelamiento no afecta adversamente al producto.

La solución preparada es química y físicamente estable por 27 horas a temperatura ambiente (a temperaturas menores de 25 °C) y en condiciones de iluminación normal.

Al momento de refrigerarse, los componentes del frasco de **Panataxel®** pueden precipitarse, pero volverán a disolverse fácilmente, sin necesidad de agitar, cuando el frasco alcance la temperatura ambiente. La calidad del producto no se ve afectada de ninguna manera bajo estas circunstancias. No utilice el frasco conteniendo la solución si nota que ésta adquiere una tonalidad turbia o si observa un precipitado insoluble. Aquellas soluciones destinadas a infusión que son preparadas según las correspondientes instrucciones recomendadas permanecen estables a temperatura ambiente (25 °C), y en condiciones normales de iluminación hasta aproximadamente 27 horas.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bago S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de:

ANMAT

0800-333-1234.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 45432.

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°: 5800/20.

Bolivia: Importado por Laboratorios Bago de Bolivia S.A. Director Técnico: B.F. Ma. Renée Centellas G. C. Bernabé Ledezma 787, Sector A, Alto Obrajes, La Paz, Bolivia.

Fecha de última revisión: Junio 2021

Código: 109PRF/1



Bioprofarma Bago S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com