

PROYECTO DE PROSPECTO

PACLINOVA

PACLITAXEL

Inyectable IV concentrado para Infusión

30 mg/5mL

100 mg/16,7mL

150 mg/25 mL

300 mg/50mL

Inyectable Intravenoso

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de Paclinova 30 mg contiene:

Paclitaxel 30 mg; Aceite de castor polioxietilado 2.635 g; Alcohol absoluto csp 5.0 mL.

Cada frasco ampolla de Paclinova 100 mg contiene:

Paclitaxel 100 mg; Aceite de castor polioxietilado 8.783 g; Alcohol absoluto csp 16.7 mL.

Cada frasco ampolla de Paclinova 150 mg contiene:

Paclitaxel 150 mg; Aceite de castor polioxietilado 13.175 g; Alcohol absoluto csp 25.0 mL.

Cada frasco ampolla de Paclinova 300 mg contiene:

Paclitaxel 300 mg; Aceite de castor polioxietilado 26.350 g; Alcohol absoluto csp 50.0 mL.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente citostático.

Clasificación ATC: L01CD01

INDICACIONES

- **Carcinoma de ovario**

Paclitaxel está indicado, en combinación con cisplatino, como tratamiento de quimioterapia de primera línea para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de ovario o con enfermedad residual (> 1 cm), tras laparotomía inicial.

Paclitaxel está indicado en segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, para el tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras el fracaso de la terapia estándar con derivados del platino.

- **Carcinoma de mama**

En el tratamiento adyuvante, paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama y ganglios positivos, después de haber recibido la combinación de antraciclina y ciclofosfamida (tratamiento AC). El tratamiento adyuvante con paclitaxel debería considerarse como una alternativa a la continuación del tratamiento AC.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, tanto en combinación con una antraciclina en pacientes en los que el tratamiento con antraciclinas está indicado o en combinación con trastuzumab, en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 en el rango 3+ determinado por inmunohistoquímica y en las cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

Como agente único, paclitaxel está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico de mama en pacientes que han fracasado, o no son candidatos a la terapia estándar con derivados de antraciclina.

- **Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado (CPNM)**

Paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico en pacientes que no son candidatos a cirugía potencialmente curativa y/o radioterapia.

- **Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA**

Paclitaxel está indicado para el tratamiento de los pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado (SK) vinculado al SIDA, para los cuales ha fracasado una terapia previa con antraciclina liposomal.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El paclitaxel es un agente antimicrotúbulo. Promueve el ensamble de los microtúbulos de los dímeros de la tubulina, estabilizándolos y previniendo su despolimerización. La estabilidad lograda inhibe la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos, fenómeno esencial de las funciones vitales de las células en el curso de la interfase y la mitosis. 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

Distribución

La farmacocinética de paclitaxel se determinó con dosis de 135 y 175 mg/m² en perfusiones continuas de 3 y 24 horas. El valor medio estimado de la vida media terminal osciló de 3,0 a 52,7 horas, y el valor medio del clearance corporal total osciló entre 11,6 a 24,0 l/h/m². El clearance corporal total pareció disminuir a concentraciones plasmáticas elevadas de paclitaxel. El volumen medio de distribución en estado de equilibrio, osciló en un rango de 198 a 688 l/m², indicando la presencia de una distribución extravascular importante y/o fijación tisular. Con la perfusión de 3 horas, el incremento de dosis presenta una farmacocinética no lineal. El incremento del 30% de la dosis de 135 mg/m² a 175 mg/m² produjo un aumento de los valores de C_{max} y AUC_{0→∞} del 75% y del 81%, respectivamente.

La variabilidad interindividual en la exposición sistémica a paclitaxel fue mínima.

Se demostró que en promedio la unión con proteínas plasmáticas es de aproximadamente 89% - 98 %. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afecta esta unión. Las concentraciones plasmáticas máximas son proporcionales a las dosis recibidas. No hay evidencia de acumulación de paclitaxel en tratamientos múltiples.

Metabolismo

La disposición metabólica de paclitaxel en el hombre no ha sido totalmente establecida. Los valores medios de la recuperación urinaria del fármaco no modificado, se han estimado entre 1,3 a 12,6% de la dosis administrada, indicando la presencia de un aclaramiento no renal importante. Paclitaxel es metabolizado principalmente por medio de la isoenzima CYP2C8 del citocromo P450, dando como metabolitos principal 6 α -hidroxipaclitaxel y dos menores, 3-p-didroxipaclitaxel y 6 α ,3-p-dihidropaclitaxel, a través de la isoenzima CYP3A4. Los principales metabolitos son los hidroxilados que se han aislado en la bilis.

Eliminación

El metabolismo hepático y el Clearance biliar pueden ser el mecanismo principal de eliminación de paclitaxel.

En ensayos clínicos publicados en los que se administraron concomitantemente paclitaxel y doxorubicina, aumentaron la distribución y la eliminación tanto de doxorubicina como de sus metabolitos. Cuando se administró paclitaxel inmediatamente después de doxorubicina, la exposición plasmática total a doxorubicina fue un 30% mayor que cuando se espacian ambos fármacos durante un intervalo de 24 horas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado formalmente el efecto de la alteración hepática o renal sobre distribución de paclitaxel tras perfusión continua de 3 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Pre-medicación: Todos los pacientes deben ser pre-medicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H₂ antes de la administración de Paclitaxel, a fin de prevenir las reacciones de hipersensibilidad graves. Por ejemplo:

Medicamento	Dosis	Administración previa a Paclitaxel
Dexametasona	20 mg vía oral* o IV	Oral: aproximadamente 6 a 12 horas antes IV: 30 – 60 minutos antes
Difenhidramina**	50 mg IV	30 – 60 minutos antes
Cimetidina o Ranitidina	300 mg IV 50 mg IV	30 – 60 minutos antes

* 8 – 20 mg para pacientes SK

** O un antihistamínico equivalente, p.ej. clorfeniramina 10 mg IV, administrado 30 a 60 minutos antes que Paclitaxel.

Paclitaxel debe administrarse a través de un filtro de membrana microporosa de 0,22 µm. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorizar estrechamente el lugar de la infusión por la posible infiltración durante la administración.

Primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario

Aunque se están estudiando otras pautas de dosificación, se recomienda un régimen de combinación de paclitaxel y cisplatino. De acuerdo con la duración de la perfusión, se recomiendan las siguientes dosis: 175 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de una dosis de 75 mg/m² de cisplatino cada tres semanas ó 135 mg/m² de paclitaxel, en una perfusión intravenosa de 24 horas, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrado durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² administrado durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos, durante cuatro ciclos, y a continuación del tratamiento AC.

Primera línea de quimioterapia de carcinoma de mama

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina (50 mg/m²), debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de paclitaxel es de 220 mg/m²

administrados por vía intravenosa durante un periodo de tres horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos.

Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² administrados por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos. La perfusión de paclitaxel puede comenzar al día siguiente de la dosis de inicio de trastuzumab o inmediatamente después de las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Segunda línea de quimioterapia de carcinoma de mama

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² administrados durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento del CPNM avanzado

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrado durante un período de 3 horas, seguido de 80 mg/m² de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento de SK vinculado al SIDA:

La dosis recomendada de paclitaxel es de 100 mg/m², administrada en una perfusión intravenosa de 3 horas, cada dos semanas.

Ajuste de la dosis: Las dosis posteriores de paclitaxel deberán administrarse según la tolerancia de cada paciente.

La administración de paclitaxel no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq$ a 1.500/mm³ ($\geq$ a 1.000/mm³ para pacientes SK) y el de plaquetas $\geq$ a 100.000/mm³ ($\geq$ a 75.000/mm³ para pacientes SK). Los pacientes que presenten una neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<$ 500/mm³ durante $\geq$ 7 días) o neuropatía periférica grave, deberán recibir una dosis reducida en un 20% (25% en los pacientes SK) en los ciclos sucesivos.

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración hepática

Los datos disponibles no son adecuados como para recomendar una modificación de la dosis en los pacientes con alteración hepática moderada o medianamente severa. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Manipulación

Paclitaxel es un medicamento citostático por lo cual debe manipularse con precaución. Las diluciones se llevarán a cabo en condiciones de asepsia por personal experimentado y en un área específica. Deberán usarse guantes de protección. Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas. En caso de contacto con la piel, se lavará el área afectada con agua y jabón.

Tras la exposición tópica se han descrito hormigueo, sensación de quemazón y enrojecimiento. En caso de contacto con las mucosas, éstas deben lavarse a fondo con abundante agua. Se han descrito tras la inhalación, disnea, dolor torácico, quemazón en la garganta y náuseas.

Si los viales cerrados se refrigeran puede formarse un precipitado que se redisuelve agitándolo ligeramente cuando se alcanza la temperatura ambiente. Esto no afecta a la calidad del producto. Si la solución permanece turbia o si queda un precipitado insoluble, debe desecharse el vial.

Preparación para la administración IV

Antes de proceder a la perfusión, PACLINOVA debe diluirse hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/mL utilizando técnicas asépticas. La dilución debe realizarse empleando:

- solución de cloruro de sodio USP al 0,9% (9 mg/mL),
- solución dextrosa USP al 5% (50 mg/mL)
- una mezcla de dextrosa 5% (50 mg/mL) y solución de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/mL)
- solución Ringer para inyección con dextrosa 5% (50 mg/mL).

Las soluciones se mantienen física y químicamente estables durante un máximo de 27 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y en condiciones de iluminación ambiental; por lo tanto la infusión debe ser completada durante este período de tiempo. Una vez diluida, la solución preparada es para un único uso.

La solución de perfusión una vez preparada debe de ser inspeccionada visualmente con relación a partículas y coloración.

Tras la preparación, estas soluciones pueden presentar un ligero aspecto turbio que se atribuye al excipiente del preparado y que no se elimina por filtración. Paclitaxel debe administrarse con un aparato de perfusión adecuado provisto de una membrana microporosa filtrante, con poros $\leq 0,22 \mu\text{m}$. No se han observado pérdidas de potencia relevantes tras la liberación simulada de la solución a través de equipos para perfusión IV provistos de filtro en serie.

Se han comunicado casos aislados de precipitación durante las perfusiones de paclitaxel, generalmente hacia el final del período de perfusión de 24 horas. Aunque no se ha establecido la causa de esta precipitación, probablemente está ligada a la sobresaturación de la solución diluida. Para reducir el riesgo de precipitación, paclitaxel debe administrarse tan pronto como sea posible una vez realizada la dilución, y deben evitarse la excesiva agitación, vibración o sacudidas. Los equipos para perfusión deben lavarse profusamente antes de utilizarse. Durante la perfusión debe examinarse con regularidad el aspecto de la solución y, en caso de observarse precipitación, la perfusión debe interrumpirse.

Para minimizar la exposición del paciente al DEHP que puede formarse por lixiviación del plástico PVC presente en bolsas, equipos de perfusión o demás instrumentos médicos, las soluciones diluidas de paclitaxel deberán conservarse en envases no-PVC (vidrio, polipropileno), o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse con un equipo de polietileno. La utilización de los modelos de filtros que tienen incorporado un tubo corto de salida/entrada de plástico PVC, no tiene mayor importancia porque la cantidad de DEHP que pueda liberarse no es significativa.

Eliminación: Todos los elementos utilizados en la preparación y administración, y los que hubieran podido estar en contacto con paclitaxel, deben cumplir las disposiciones locales referentes al manejo de los productos citotóxicos.

CONTRAINDICACIONES

Paclitaxel está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad grave a paclitaxel o a algún excipiente especialmente al aceite de ricino polietoxilado.
- Durante el embarazo y la lactancia
- Pacientes con un recuento basal de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK) o plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ ($< 75.000/\text{mm}^3$ en pacientes SK).
- En pacientes con SK que sufren infecciones concurrentes, graves e incontroladas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la utilización de quimioterapia anticancerosa. Teniendo en cuenta que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad significativas, es necesario disponer de los medios adecuados para tratarlas.

Los pacientes deberán ser premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H₂. Paclitaxel debe administrarse previamente a cisplatino cuando se utilice en combinación.

Reacciones de hipersensibilidad significativas caracterizadas por disnea e hipotensión que requirieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada, se presentaron en $< 1\%$ de los pacientes que recibieron paclitaxel tras una pre-medicación adecuada. Estas reacciones probablemente estén mediadas por histamina.

En caso de reacciones de hipersensibilidad grave, la perfusión de paclitaxel deberá interrumpirse de inmediato, iniciándose tratamiento sintomático y el paciente no será expuesto de nuevo al fármaco. El ricinoleato de macroglicerol (aceite de ricino polietoxilado), un excipiente de este medicamento, puede causar estas reacciones.

La **mielosupresión** (principalmente la neutropenia) es la toxicidad limitante de dosis. Se deberán realizar recuentos sanguíneos con frecuencia. Los pacientes no podrán continuar con el tratamiento hasta recuperar una cifra de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK) y el de plaquetas hasta recuperar $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK).

En raras ocasiones se han comunicado anomalías graves de la conducción cardíaca con paclitaxel como agente único. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción durante la administración de paclitaxel, se administrará la terapia adecuada monitorizando al paciente durante el tratamiento posterior con paclitaxel. Durante la administración de paclitaxel, se han descrito hipotensión, hipertensión y bradicardia; generalmente los pacientes son asintomáticos y no requieren tratamiento. Es recomendable monitorizar las constantes vitales, especialmente durante

la primera hora de perfusión de paclitaxel. En pacientes con CPNM se han observado eventos cardiovasculares graves con una frecuencia mayor que en los pacientes con carcinoma de mama u ovario.

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial de cáncer de mama metastásico, debe prestarse atención a la monitorización de la función cardíaca. Cuando los pacientes son candidatos para el tratamiento con paclitaxel en esta combinación deberán someterse a una revisión de la función cardíaca de base que incluya historial clínico, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o gammagrafía isotópica. Además la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización ayudará a identificar a aquellas pacientes que desarrollen disfunción cardíaca y los médicos tratarán de evaluar cuidadosamente la dosis acumulativa (mg/m^2) de antraciclina administrada cuando decidan la frecuencia de su administración en lo que respecta a la valoración de la función ventricular. Cuando las pruebas indiquen deterioro de la función cardíaca, aunque sea asintomática, los médicos deberán tratar de evaluar cuidadosamente los beneficios clínicos de esta terapia frente al potencial para producir daño cardíaco, incluyendo el potencial para producir daño cardíaco irreversible. Si se continúa con la administración de tratamiento, la monitorización de la función cardíaca deberá ser más frecuente.

Aunque la aparición de **neuropatía periférica** es frecuente, el desarrollo de síntomas graves es rara. En casos graves, se recomienda reducir la dosis en un 20% (25 % para pacientes SK) en los ciclos sucesivos de paclitaxel. En pacientes diagnosticados de CPNM o de carcinoma de ovario se observó que la administración de paclitaxel en perfusión de 3 horas junto con cisplatino, en primera línea de tratamiento, provocó una mayor incidencia de neurotoxicidad grave en comparación con la administración de paclitaxel en monoterapia o de ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En los pacientes con **alteración hepática** puede incrementarse el riesgo de toxicidad, especialmente en la mielosupresión grado III-IV. No hay evidencias de que la toxicidad de paclitaxel se incremente cuando se administra en perfusión continua de 3 horas a pacientes con alteración moderada de la función hepática.

Cuando paclitaxel se administra en perfusiones más prolongadas a pacientes con alteración moderada a grave de la función hepática, puede observarse un incremento de la mielosupresión. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para controlar el desarrollo de una mielosupresión grave. La información disponible no es suficiente para recomendar modificaciones en la dosificación de pacientes con alteraciones hepáticas suaves o moderadas.

No se dispone de datos en pacientes con colestasis grave. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Este medicamento contiene 49,7% (en volumen) de etanol. 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 en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Se debe prestar especial atención para evitar la administración intraarterial de paclitaxel, ya que se observaron reacciones tisulares graves en estudios publicados de tolerancia local realizados en animales.

Raramente se ha notificado **colitis pseudomembranosa**, incluyendo casos en pacientes no tratados conjuntamente con antibióticos. Esta reacción podría ser considerada en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea severa o persistente que aparecen durante o inmediatamente después del tratamiento con paclitaxel.

Paclitaxel en combinación con radioterapia en el tratamiento del carcinoma de pulmón, sin tener en cuenta la secuencia del tratamiento, puede contribuir al desarrollo de **neumonitis intersticial**.

Paclitaxel ha mostrado ser teratígeno, embriotóxico y mutágeno en varios experimentos. Por tanto, mujeres y hombres en edad reproductora deben adoptar medidas anticonceptivas, para ellos mismos y para sus parejas, durante y hasta al menos 6 meses después del tratamiento. Pacientes varones deben ser advertidos de la conservación de su esperma antes del tratamiento por la posibilidad de infertilidad irreversible debida al tratamiento con Paclitaxel.

Mucositis grave: los casos de mucositis en pacientes con SK, son raros. Si se producen estas reacciones severas, la dosis de paclitaxel debe reducirse un 25 %.

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El clearance de paclitaxel no se altera por la pre-medicación con cimetidina.

Cisplatino: En la administración de paclitaxel en primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario la secuencia recomendada es la administración de paclitaxel antes que cisplatino. Cuando paclitaxel es administrado antes que cisplatino, el perfil de seguridad de paclitaxel se corresponde con el descrito en su uso como agente único. Cuando se administró paclitaxel después de cisplatino, los pacientes mostraron una marcada mielosupresión y un descenso aproximado del 20% en el aclaramiento de paclitaxel. Los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino pueden sufrir un incremento del riesgo de alteraciones renales comparado al riesgo producido por cisplatino solo en los cánceres ginecológicos.

Doxorubicina: El régimen recomendado para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico es la administración de paclitaxel 24 horas después de la doxorubicina, ya que la eliminación de la doxorubicina y sus metabolitos activos puede reducirse cuando doxorubicina y paclitaxel se administran con un corto intervalo de tiempo.

Principios activos metabolizados en el hígado: La administración concurrente de Paclitaxel con principios activos que se metabolizan en el hígado, tales como medicamentos que inhiben el metabolismo de Paclitaxel, debe realizarse con precaución. El metabolismo de paclitaxel es catalizado, en parte, por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C8 y 3A4. Estudios clínicos publicados han demostrado que la principal ruta metabólica en humanos es el metabolismo de paclitaxel a 6 α -hidroxipaclitaxel mediado por CYP2C8. Basados en los conocimientos actuales, no se prevén interacciones clínicamente relevantes entre Paclitaxel y otros sustratos CYP2C8. La administración concomitante con ketoconazol, un potente y conocido inhibidor de CYP3A4, no inhibe la eliminación de paclitaxel en pacientes, por lo que ambos fármacos pueden ser administrados conjuntamente sin realizar ajustes de dosis.

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

Los estudios publicados llevados a cabo en pacientes con SK que consumían simultáneamente paclitaxel y varios tipos de medicamentos, indican que el aclaramiento de paclitaxel en el organismo es significativamente inferior en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no en presencia de indinavir. La información disponible sobre las interacciones con otros inhibidores de la proteasa, es insuficiente. Por lo tanto, es necesario ser particularmente prudente durante la administración de paclitaxel en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de proteasas.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad

Los pacientes varones deben buscar asesoramiento sobre la criopreservación del esperma antes de iniciar el tratamiento con paclitaxel debido a la posibilidad de infertilidad.

Embarazo

No se dispone de información sobre el uso de paclitaxel en pacientes embarazadas. Al igual que otros fármacos citotóxicos, paclitaxel podría causar daño fetal y por tanto, está contraindicado durante el embarazo.

Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante la terapia con paclitaxel, y que informen a su médico de inmediato si esto sucediera.

Los pacientes hombres y mujeres en edad fértil y/o sus parejas deben utilizar métodos anticonceptivos durante al menos 6 meses después del tratamiento con paclitaxel.

Lactancia

Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche humana. Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia. Ésta deberá interrumpirse durante el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento contiene alcohol lo que puede disminuir la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes debidas a la administración de Paclitaxel son la mielosupresión y la neurotoxicidad.

Mielosupresión: un 28% de los pacientes presentaron neutropenia grave (< 500 células/mm³), pero no se asoció con episodios febriles. Tan solo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante ≥ 7 días. Se notificó trombocitopenia en el 11% de los pacientes y una disminución en el recuento de plaquetas en el 3% de los pacientes. El 64% de los pacientes presentaron anemia, la cual resultó grave (Hemoglobina < 5 mmol/L) en el 6% de ellos. La incidencia y gravedad de la anemia están relacionados con los valores basales de hemoglobina.

Neurotoxicidad: fundamentalmente neuropatía periférica cuando se combinó paclitaxel con cisplatino. La neuropatía periférica puede presentarse después del primer ciclo y empeorar con posteriores exposiciones a paclitaxel. En algunos casos, la neuropatía periférica fue la causa de la interrupción del tratamiento con paclitaxel. Habitualmente, los síntomas sensitivos mejoraron o desaparecieron varios meses después de la supresión de paclitaxel. La presencia de neuropatías previas derivadas de la administración de otras terapias, no constituye una contraindicación para el tratamiento con paclitaxel.

En un 60% de los pacientes se detectó artralgia o mialgia y en el 13% de ellos fue grave.

Menos de un 1% de los pacientes tratados con paclitaxel presentaron una reacción de hipersensibilidad significativa, potencialmente fatal (definida como hipotensión que precisó tratamiento, angioedema, distrés respiratorio que requirió terapia broncodilatadora o urticaria generalizada). En 34% de los pacientes se presentaron reacciones de hipersensibilidad menores. Estas reacciones leves, principalmente rubor y rash, no precisaron tratamiento ni impidieron continuar la terapia con paclitaxel.

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante la administración intravenosa puede aparecer en el lugar de la inyección edema localizado, dolor, eritema e induración; en ocasiones, la extravasación puede producir celulitis. Se han comunicado casos de descamación de la piel, a veces relacionados con la extravasación. También se puede producir decoloración de la piel. En raras ocasiones se han comunicado recurrencias de

reacciones cutáneas en el lugar de la extravasación previa, tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente. Por el momento se desconoce un tratamiento específico para las reacciones por extravasación.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas en función de la frecuencia y la Clasificación por Órgano y Sistema. Los grupos de frecuencia están definidos de acuerdo a la siguiente clasificación: Muy frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones Adversas reportadas en pacientes tratados con Paclitaxel

Clasificación	Frecuencia	Reacción adversa / Efecto colateral
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infección (principalmente en el tracto urinario y tracto respiratorio superior)
	Poco frecuente	Shock séptico
	Rara *	Neumonía, sepsis, peritonitis
Trastornos sanguíneos y del Sistema Linfático	Muy frecuente	Mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragias
	Raro*	Neutropenia febril
	Muy raro*	Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico
Trastornos del sistema inmune	Muy frecuente	Reacciones menores de hipersensibilidad (principalmente rubor y erupción)
	Poco frecuente	Reacciones de hipersensibilidad significativas que requieren tratamiento (hipotensión, angioedema, distress respiratorio, urticaria generalizada, dolor de espalda y escalofríos, dolor en el pecho, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión).
	Raro *	Reacciones anafilácticas
	Muy raro*	Shock anafiláctico

Clasificación	Frecuencia	Reacción adversa / Efecto colateral
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy raro*	Anorexia
	Rara	Deshidratación
	Frecuencia desconocida*	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy raro*	Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica)
	Rara*	Neuropatía motora (con el resultado de debilidad distal motora)
	Muy raro*	Neuropatía autonómica (con el resultado de íleo paralítico e hipotensión ortostática), ataques epilépticos, convulsiones, encefalopatías, mareos, dolor de cabeza y ataxia
Trastornos oculares	Muy raro*	Alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotomas centelleantes), especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas.
	Frecuencia desconocida*	Edema macular, Fotopsia, flotadores vítreos
Trastornos del oído y del laberinto	Muy raro*	Ototoxicidad, pérdida de la audición, tinnitus, vértigo
Trastornos cardíacos	Frecuente	Bradicardia
	Poco frecuente	Cardiomiopatía, taquicardia ventricular asintomática, taquicardia com bigeminismo, bloqueo auriculoventricular y síncope, infarto de miocardio.
	Rara	Falla cardíaca

Clasificación	Frecuencia	Reacción adversa / Efecto colateral
	Muy rara*	Fibrilación atrial, taquicardia supraventricular
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipotensión
	Poco frecuente	Hipertensión, trombosis, tromboflebitis
	Muy raro*	Shock
	Frecuencia desconocida*	Flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Rara*	Disnea, derrame pleural, neumonía intersticial, fibrosis pulmonar, embolia pulmonar y falla respiratoria.
	Muy rara*	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas, vómitos, diarrea, inflamación de mucosas
	Raras*	Obstrucción intestinal, perforación de intestino, colitis isquémica, pancreatitis
	Muy Raras*	Trombosis mesentérica, colitis pseudomembranosa, esofagitis, constipación, ascitis, colitis neutropénica
Trastornos hepatobiliares	Muy raro*	Necrosis hepática, encefalopatía hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia
	Frecuente	Cambios leves y transitorios en piel y uñas
	Rara*	Prurito, erupción cutánea, eritema
	Muy Rara*	Síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, oncólisis (los pacientes deben protegerse las manos y los pies del sol)
	Muy frecuente	Artralgia y mialgia

Clasificación	Frecuencia	Reacción adversa / Efecto colateral
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos	Frecuencia desconocida	Lupus eritematoso sistémico
Trastornos generales y en el lugar de administración	Frecuente	Reacciones en el lugar de inyección (incluye edema localizado, dolor, eritema, induración, en ocasiones extravasación puede causar celulitis, fibrosis cutánea y necrosis cutánea).
	Rara*	Astenia, pirexia, edema, malestar, deshidratación
Pruebas de laboratorio	Frecuente	Elevación importante de AST y Fosfatasa alcalina
	Poco frecuente	Elevación importante de Bilirrubina
	Rara*	Incremento de la creatinina sérica

* Reportado durante la post-comercialización

Las pacientes con cáncer de mama que recibieron paclitaxel en tratamiento de adyuvancia a continuación del tratamiento AC experimentaron mayor toxicidad neurosensorial, reacciones de hipersensibilidad, artralgia/mialgia, anemia, infección, fiebre, náuseas/vómitos y diarrea que las pacientes que sólo recibieron tratamiento AC. Sin embargo, la frecuencia de estas reacciones adversas fue la habitual con el uso de paclitaxel como agente único.

Tratamiento Combinado

Cuando se administró paclitaxel en perfusión de tres horas, seguido de cisplatino para la primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, apareció con mayor frecuencia y gravedad neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad en estos pacientes que en aquellos tratados con ciclofosfamida seguido de cisplatino. La mielosupresión fue menos frecuente y grave con paclitaxel en perfusión de tres horas seguido de cisplatino en comparación con ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En la quimioterapia de primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico, cuando se administró paclitaxel (220 mg/m²) en perfusión de 3 horas, 24 horas después de la doxorubicina (50

mg/m²), se notificaron: neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea, con mayor frecuencia y más gravedad en comparación con los datos de la terapia standard. En cambio, las náuseas y los vómitos fueron menos frecuentes y menos graves en el régimen de paclitaxel (220 mg/m²) /doxorubicina (50 mg/m²) comparados con el régimen standard. El uso de corticosteroides podría haber contribuido a disminuir la frecuencia y gravedad de las náuseas y vómitos.

Cuando paclitaxel se administró en perfusión de 3 horas en combinación con trastuzumab para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, los siguientes acontecimientos (independientemente de su relación con paclitaxel o trastuzumab) se notificaron más frecuentemente que con paclitaxel como agente único: fallo cardíaco (8% vs 1%), infección (46% vs 27%), escalofríos (42% vs 4%), fiebre (47% vs 23%), tos (42% vs 22%), eritema (39% vs 18%), artralgia (37% vs 21%), taquicardia (12% vs 4%), diarrea (45% vs 30%), hipertonía (11% vs 3%), epistaxis (18% vs 4%), acné (11% vs 3%), herpes simple (12% vs 3%), lesión accidental (13% vs 3%), insomnio (25% vs 13%), rinitis (22% vs 5%), sinusitis (21% vs 7%) y reacción en el lugar de la inyección (7% vs 1%). Algunas de estas diferencias en las frecuencias pueden deberse al mayor número y duración de los tratamientos con la combinación paclitaxel /trastuzumab frente a paclitaxel como agente único. Los acontecimientos graves se notificaron con una frecuencia similar para paclitaxel /trastuzumab y paclitaxel como agente único.

Cuando doxorubicina se administraba en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico, se observaron anomalías en la contractilidad cardiaca.

La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes previamente tratados con antraciclinas dio como resultado una frecuencia y severidad aumentadas de disfunción cardiaca en comparación con pacientes tratados con paclitaxel como fármaco único aunque raramente se ha asociado con la muerte. En todos, excepto casos excepcionales, los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado.

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

SOBREDOSIS

No se conoce antídoto para la sobredosis por paclitaxel. En caso de sobredosis, se debe monitorizar estrechamente al paciente. Cabe esperar que las principales complicaciones derivadas de la sobredosificación sean la mielosupresión, la neurotoxicidad periférica y la mucositis.

Las sobredosis en pacientes pediátricos pueden estar asociadas a la toxicidad aguda a etanol.

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.

IF-2018-44707346-APN-DGA#ANMAT

PRESENTACIÓN

PACLINOVA Inyectable IV se presenta en estuches conteniendo:

- 1, 2, 5, 10 y 50 frasco ampollas (los últimos dos son envases hospitalarios) de 30 mg/5 mL
- 1, 2, 5, 10 y 50 frasco ampollas (los últimos dos son envases hospitalarios) de 100 mg/16,7 mL
- 1, 2, 5, 10 y 50 frasco ampollas (los últimos dos son envases hospitalarios) de 16 mg/25 mL
- 1, 2, 5, 10 y 50 frasco ampollas (los últimos dos son envases hospitalarios) de 300mg/50mL

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar entre 2°C – 8°C, en su envase original.

La congelación no altera la calidad del producto. El producto refrigerado puede precipitar, pero volverá a disolverse cuando alcance la temperatura ambiente con ligera o sin agitación. Si la solución permanece turbia o si se aprecia un precipitado insoluble, el vial debe desecharse.

Después de la dilución:

Las soluciones para infusión preparadas de la manera recomendada se mantienen estables a temperatura ambiente (aproximadamente a 25°C) y en condiciones de iluminación ambiental hasta 27 horas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 56483

CELNOVA ARGENTINA S.A. Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina

Teléfono: (011) 4709-9020

Directora Técnica: María Laura Ciciliani – Farmacéutica

Elaborado en: Laboratorios IMA S.A.I.C. Palpa 2862 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la

Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234

Última Actualización: Agosto 2018



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-42436786 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.