

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

El potencial carcinogenético de paclitaxel no ha sido estudiado. Según la bibliografía consultada Paclitaxel demostró ser clastogénico *in vitro e in vivo*. No fue mutagénico en el test de Ames o en el ensayo de mutación genética 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 redujo la fertilidad y aumentó la embrio y fetotoxicidad.

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 paclitaxel.

Empleo en pediatría:

La seguridad y efectividad de paclitaxel en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

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.

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, rash, hipotensión, disnea, taquicardia e hipertensión. La frecuencia de las 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 ha 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, anormalidades 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 anormalidades en los ECG. Las más frecuentemente reportadas fueron anormalidades de repolarización no específicas, bradicardia sinusai, taquicardia sinusai y latidos prematuros.

Se reportaron raramente casos de infarto miocárdico. La insuficiencia cardíaca congestiva, que incluye la disfunción cardíaca y la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda o falla ventricular, ha sido reportada típicamente en pacientes que recibieron otra quimioterapia, notablemente antraciclina.

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

Respiratorias:

Se reportaron casos de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y embolismo pulmonar. Se han reportado casos de neumonitis por radiación en paciente 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 e incluyeron epilepsia (gran mal), síncope, ataxia y neuroencefalopatía. 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 postmarketing de ototoxicidad (pérdida de audición y tinnitus). Como parte del seguimiento continuo de la seguridad de paclitaxel, se han informado raramente 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 AST (SGOT). Se informaron raramente casos de necrosis y encefalopatía hepática que llevaron a muerte.

Renales:

Se reportaron casos de toxicidad renal de grado 3 ó 4 en pacientes tratados con Paclitaxel por sarcoma de Kaposi. Un paciente con nefropatía de HIV 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 química, deshidratación, esofagitis, constipación y ascitis.

A pesar de la coadministración de G-CSF, se informaron casos de enterocolitis neutropénica (tiflitis) 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, decoloración de la piel o hinchazón en el sitio de inyección. Se han reportado eventos severos 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 las uñas (cambios en la pigmentación o decoloración) que fueron poco frecuentes. El edema fue el evento más frecuentemente focal y relacionado con la enfermedad. Raramente hubo reportes de anormalidades de la piel relacionadas con la radiación recall, así como también de rash maculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica. En la experiencia postmarketing se ha reportado edema difuso, engrosamiento y esclerosamiento de la piel con la administración de paclitaxel. Como parte del seguimiento continuo, 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 tópica, los eventos incluyeron hormigueo, quemazón y enrojecimiento.

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 ampollas 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. El reconstituido puede ser conservado 24 a 48 horas en el frasco original a temperatura entre 2 °C a 8 °C.

PRESENTACIÓN:

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS "Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

Medicamento autorizado por el Ministerio de salud de la Nación. Certificado n° 44.354.

Laboratorios RICHMOND SACIF. Calle 3 N° 519, Parque Industrial Pilar, Buenos Aires. Director técnico: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 11/04/14



Importado y distribuido en Ecuador por:

Gykormed S.A. Durán-Ecuador

www.gykormed.com

alertafarmacovigilancia@gykormed.com

DRIFEN® **PACLITAXEL 30 mg -100 mg-150- 300 mg** **Inyectable concentrado para infusión**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada ml contiene:

Paclitaxel.....6 mg

Acido cítrico anhidro; Cremophor ELP; Alcohol etílico

absoluto.....c.s.

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Agente antineoplásico. Compuestos derivados del platino.

Código ATC L01XA03

INDICACIONES:

Paclitaxel está indicado en la terapia de primera línea y subsiguiente para el tratamiento del carcinoma avanzado de ovario. Como terapia de primera línea, paclitaxel está indicado en combinación con cisplatino.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama con nódulos positivos, administrado secuencialmente a la quimioterapia de combinación con doxorubicina estándar.

Paclitaxel está indicado en el tratamiento del cáncer de mama luego de falla de la quimioterapia de combinación para la enfermedad metastásica o relapso dentro de los 6 meses de la quimioterapia adyuvante. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina al menos que esté clínicamente contraindicado.

Paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas en pacientes que no son candidatos para una cirugía potencialmente curativa y/o terapia de radiación.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento de segunda línea del sarcoma de Kaposi relacionado con sida.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Paclitaxel es un producto natural con actividad antitumoral. Se obtiene por semisíntesis a partir del *Taxus baccata*.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Paclitaxel es un agente antimicrotubular que promueve el ensamble 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.

Según la bibliografía consultada 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, fueron determinados en un estudio randomizado de fase III en pacientes con cáncer de ovario. Con la infusión de paclitaxel de 24 horas, un aumento del 30% de la dosis (135 mg/m² vs 175mg/m²) incrementó la C_{max} en un 87%, mientras que el AUC_{0-∞} permaneció proporcional. Sin embargo, con una infusión de 3 horas, para un aumento del 30% en la dosis, la C_{max} y el AUC_{0-∞} aumentaron en un 68% y 89% respectivamente. El volumen de distribución aparente medio en el estado estacionario, con una infusión de paclitaxel de 24 horas, tuvo un rango de 227 a 688 l/m² indicando la distribución extravascular amplia y/o la afinidad a los tejidos de paclitaxel.

Los parámetros farmacocinéticos de paclitaxel en pacientes adultos con cáncer que a dosis simples de 15 a 135 mg/m² son consistentes con los hallazgos del estudio en pacientes con cáncer de ovario. La farmacocinética de paclitaxel en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con sida no ha sido estudiada.

Paclitaxel se une a proteínas en un 89 a 98%.

Un 1,3% a 12,6% de la dosis se recupera en orina como droga inalterada, lo que indica un clearance amplio no renal. 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, aportan al balance. Paclitaxel es metabolizado principalmente a 6-hidroxi-paclitaxel por el citocromo P450 CYP2C8, y a 2 metabolitos menores, 3'-p-hidroxi-paclitaxel y 6

