



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PACLITAXEL

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Alcaloides de plantas y otros productos naturales, taxanos.

Código ATC: L01C D01.

3.1. Farmacodinamia

Paclitaxel es un agente antimicrotubular que estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización. Esta estabilidad provoca la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red microtubular, que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Además, paclitaxel induce la formación de grupos anormales o haces de microtúbulos durante el ciclo celular y de ásteres múltiples de microtúbulos durante la mitosis.

3.2. Farmacocinética

Después de la administración intravenosa, paclitaxel presenta una disminución bifásica en las concentraciones plasmáticas.

La farmacocinética de paclitaxel se determinó tras perfusiones de 3 y 24 horas con dosis de 135 y 175 mg/m². El valor medio estimado de la vida media terminal varió entre 3,0 y 52,7 horas, y los valores medios del aclaramiento corporal total, derivados de forma no compartimental variaron entre 11,6 y 24,0 l/h/m²; el aclaramiento corporal total pareció disminuir con concentraciones plasmáticas más elevadas de paclitaxel.

El volumen medio de distribución en estado estacionario varió entre 198 y 688 l/m², lo que indica la presencia de una distribución extravascular importante y/o fijación tisular. Con la perfusión de 3 horas, de 135 mg/m² a 175 mg/m², los valores de C_{máx} y AUC-∞ aumentaron el 75% y el 81%, respectivamente.

Después de una dosis intravenosa de 100 mg/m² administrada en perfusión durante 3 horas a 19 pacientes con sarcoma de Kaposi, la C_{máx} media fue 1.530 ng/ml (rango 761 – 2.860 ng/ml) y el AUC medio fue 5.619 ng.h/ml (rango 2.609 – 9.428 ng.h/ml). El aclaramiento fue 20,6 l/h/m² (rango 11 - 38) y el volumen de distribución fue 291 l/m² (rango 121 - 638). El promedio de la vida media de eliminación terminal fue de 23,7 horas (rango 12 - 33).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La variabilidad intraindividual en la exposición sistémica a paclitaxel fue mínima. No hubo evidencia de acumulación de paclitaxel con la administración de varios ciclos de tratamiento.

En estudios *in vitro*, el fármaco se fijó en un 89-98% a las proteínas plasmáticas en seres humanos.

Los valores medios de la recuperación urinaria acumulativa del fármaco no modificado variaron de 1,3 a 12,6% de la dosis, lo que indica un aclaramiento no renal extenso. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar pueden ser el mecanismo principal de disposición de paclitaxel.

Paclitaxel parece metabolizarse principalmente por las enzimas del citocromo P450. Después de la administración de paclitaxel radiomarcado, una media del 26, 2 y 6% de la radiactividad fue excretada en las heces en forma de 6 α - hidroxipaclitaxel, 3'-p-hidroxipaclitaxel y 6 α -3'-p-dihidroxi-paclitaxel respectivamente. La formación de estos metabolitos hidroxilados está catalizada por CYP2C8, -3A4 y tanto -2C8 como -3A4, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de un paciente sometido a hemodiálisis al que se administró paclitaxel 135 mg/m² en perfusión de 3 horas se mantuvieron en el rango definido para los pacientes no dializados.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de paclitaxel. No obstante, en base a su mecanismo de acción farmacodinámico, paclitaxel es un agente potencialmente carcinogénico y genotóxico. Paclitaxel ha demostrado ser mutagénico en pruebas con modelos de mamífero *in vivo* e *in vitro*.

Paclitaxel también ha mostrado ser embriotóxico y fetotóxico en conejos, y disminuye la fertilidad en ratas.

4. INDICACIONES

Tratamiento del cáncer metastásico refractario de ovarios y mama.

Tratamiento de primera línea del carcinoma de ovario en combinación con cisplatino.

Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas asociado a cisplatino o carboplatino.

Tratamiento del Sarcoma de Kaposi.

Tratamiento del Adenocarcinoma Gástrico metastásico localmente avanzado o no resecable.

Fármaco de primera línea en el tratamiento del cáncer metastásico de mama.





5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

1. Tratamiento del cáncer metastásico refractario de ovarios y mama: 135 a 175 mg /m² de superficie corporal en infusión intravenosa de 3 a 24 horas cada 3 semanas.
2. Tratamiento de primera línea del carcinoma de ovario en combinación con cisplatino: 135 a 175 mg /m² de superficie corporal en infusión intravenosa de 3 a 24 horas cada 3 semanas.
3. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas asociado a cisplatino o carboplatino: 175 mg/ m² de superficie corporal - 225 mg/ m² de superficie corporal en infusión de 3 a 24 horas.
4. Tratamiento del Sarcoma de Kaposi: 105 - 175 mg/ m² de superficie corporal en infusión de 3 a 24 horas, ajustar según respuesta clínica.
5. Fármaco de primera línea en el tratamiento del cáncer metastásico de mama: 200 a 250 mg/ m² de superficie corporal.
6. Tratamiento del Adenocarcinoma gástrico metastásico localmente avanzado o no resecable: 175 a 210 mg/m² de superficie corporal en infusión de 3 a 24 horas.

5.2. Dosis máxima

250 mg /m² de superficie corporal/dosis.

5.3. Modo de empleo o forma de administración

Paclitaxel debe ser administrado por perfusión intravenosa durante 3 o 24 horas con dosis de 135 y 175 mg/m².

Todos los pacientes deberán recibir premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H2 antes de la administración de paclitaxel.

En el régimen combinado de paclitaxel y cisplatino, se recomiendan administrar primero la dosis de paclitaxel, seguido de cisplatino. Cuando se utiliza paclitaxel en combinación con doxorubicina, paclitaxel debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños (menores de 18 años). Por lo tanto, el uso de paclitaxel no está recomendado en pacientes pediátricos. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Las dosis posteriores de paclitaxel deberán administrarse conforme a la tolerancia del paciente individual.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy frecuentes: Mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia.

Raras: Neutropenia febril.

Muy raras: Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, inflamación de las mucosas

Raras: Obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis.

Muy raras: Trombosis venosa mesentérica, colitis pseudomembranosa, esofagitis, estreñimiento, ascitis, colitis neutropénica.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Necrosis hepática, encefalopatía hepática (ambas con casos comunicados de desenlace mortal).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Anorexia.

Trastornos cardiovasculares

Muy frecuentes: Hipotensión.

Poco frecuentes: Hipertensión, trombosis, tromboflebitis.

Muy raras: Shock.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Neurotoxicidad (principalmente: neuropatía periférica).

Raras: Neuropatía motora (con la resultante debilidad distal menor).

Muy raras: Neuropatía autónoma (que produce íleo paralítico e hipotensión ortostática), convulsiones tonicoclónicas generalizadas, síndrome confusional, encefalopatía, mareos, cefalea, ataxia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Disnea, derrame pleural, neumonía intersticial, fibrosis pulmonar, embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria.

Muy raras: Tos.

Frecuencia no conocida: Se han comunicado casos de **neumonitis por radiación** en pacientes que recibían concurrentemente radioterapia.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgia, mialgia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Alopecia.

Frecuentes: Alteraciones leves y transitorias en las uñas y en la piel.

Raras: Prurito, exantema, eritema.

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, onicólisis (los pacientes en terapia deberán llevar protección solar en manos y pies).

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Rubor y exantema.

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad significativa que requiere tratamiento (Ej. hipotensión, edema angioneurótico, distress respiratorio, urticaria generalizada, escalofríos, dolor de espalda, dolor torácico, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión).

Raras: Reacción anafiláctica.

Muy raras: Shock anafiláctico.

Trastornos oculares

Muy raras: Trastornos del nervio óptico y/o trastornos visuales (escotoma centelleante), particularmente en pacientes que han recibidos dosis más altas de las recomendadas.

Trastornos auditivos

Muy raras: Ototoxicidad, pérdida de audición, acufenos, vértigo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Reacciones en el lugar de administración (incluyen edema localizado, dolor, eritema, induración, ocasionalmente la extravasación puede producir celulitis, fibrosis cutánea y necrosis cutánea).

Raras: astenia, pirexia, deshidratación, edema, malestar.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infección (principalmente en las vías urinarias y en las vías respiratorias altas), con casos comunicados de desenlace fatal.

Poco frecuentes: Shock séptico.

Raras: Neumonía, peritonitis, septicemia.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El régimen de administración recomendado para paclitaxel en quimioterapia de primera línea del carcinoma de ovario es administrar paclitaxel antes que cisplatino, ya que si se administra paclitaxel después de cisplatino, las pacientes presentan una mielosupresión más profunda y una disminución del 20% aproximadamente en el aclaramiento de paclitaxel, Esta combinación también expone a los pacientes a un mayor riesgo de insuficiencia renal en comparación con el cisplatino solo en cánceres ginecológicos.

Para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico, la administración de paclitaxel deberá tener lugar 24 horas después de la administración de doxorubicina, debido que la eliminación de la doxorubicina y sus metabolitos activos puede reducirse cuando se administran paclitaxel y doxorubicina con una diferencia de tiempo menor.

Se recomienda precaución al administrar paclitaxel de forma concomitante con medicamentos que se sabe que inhiben la CYP2C8 ó 3A4 por Ej. fenitoína, fenobarbital, efavirenz, nevirapina.

La administración concomitante con nelfinavir y ritonavir, disminuyen el aclaramiento sistémico de paclitaxel. No hay datos suficientes sobre interacciones con otros inhibidores de la proteasa.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Con la administración de este producto se ha descrito mielosupresión, con disminución del número de neutrófilos y plaquetas; por lo que, no deberá ser administrado con recuento de neutrófilos menor a 1500 células/mm³ o un conteo de plaquetas menor a 100.000 células/mm³.

Se han observado reacciones severas de hipersensibilidad (disnea, dolor en el pecho y taquicardia), por lo que los pacientes que reciben este producto deben ser pre-tratados con corticosteroides y/o antihistaminicos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Durante la administración del producto deberá realizarse control estricto de los parámetros: hematológico, renal, sistema nervioso y cardiovascular.

Las mujeres y los hombres sexualmente activos y en edad fértil, y/o sus parejas, deben utilizar anticonceptivos durante 6 meses como mínimo después del tratamiento con paclitaxel.

Los hombres deberán asesorarse sobre la crioconservación de esperma antes de recibir tratamiento con paclitaxel debido a la posibilidad de esterilidad.

Este medicamento contiene 49,7% de etanol, que se corresponde con una cantidad de 23 g por dosis.

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

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Paclitaxel o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia
Neutropenia menor a 1500 células/mm³ y trombocitopenia menor a 100.000 células/mm³.

En pacientes con sarcoma de Kaposi, con un recuento basal de neutrófilos < 1,5*10⁹/l (< 1,0*10⁹/l) y con infecciones concurrentes, graves y no controladas.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Es de esperar que las complicaciones principales producidas por una sobredosis de paclitaxel sean: inhibición de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.

10.2. Tratamiento

No existe antídoto para una sobredosis con paclitaxel. El tratamiento debe estar dirigido a monitorizar estrechamente al paciente y tratar las toxicidades principales previstas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACION Y POSOLOGIA: a juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No mezclar varios fármacos para evitar interacción química y permitir mejor tolerancia.

Evítese la extravasación local.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA.

