

Las anomalidades que se reportaron con mayor frecuencia fueron: trastornos inespecíficos de la repolarización, bradicardia y taquicardia.

La terapia previa con antraciclinas no influyó sobre la frecuencia de las anomalidades electrocardiográficas.

El reporte de infarto de miocardio fue infrecuente. Algunos pacientes que recibieron antraciclinas, tuvieron insuficiencia cardiaca congestiva.

Se reportaron episodios de fibrilación auricular y taquicardia supraventricular.

**Respiratorias**

Neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y embolia pulmonar.

**Neurológicas**

La frecuencia y severidad de las manifestaciones neurológicas fueron dosis-dependientes pero no se vieron influenciadas por el tiempo de duración de la infusión. Se observó neuropatía periférica en 60% de todos los pacientes (3% severa) y en 52% (2% severa) de los pacientes sin neuropatía preexistente. Este es un trastorno dosis dependiente.

Los síntomas neurológicos fueron observados en el 27% de los pacientes luego del primer curso y entre el 34-51%, del segundo al décimo curso.

La neuropatía periférica causó la suspensión del paclitaxel en el 1% de los pacientes.

Varios meses después de la suspensión del paclitaxel, los síntomas sensoriales mejoraron o se resolvieron.

La incidencia de síntomas neurológicos no aumentó en los pacientes previamente tratados con Cisplatino. Las neuropatías preexistentes no constituyen una contraindicación para la terapia con paclitaxel.

Aparte de la neuropatía periférica, se reportaron: síncope, ataxia y neuroencefalopatía.

Se comunicó en forma infrecuente ileo paralítico y trastornos en el nervio óptico, como por ejemplo: dificultades de naturaleza visual (escintilación del escotoma), en especial en aquellos pacientes que habían recibido dosis más altas de las recomendadas. En general, estos efectos fueron reversibles.

**Artralgia - Mialgia**

No se observó ninguna relación entre la dosis y cronograma de administración de paclitaxel y la frecuencia y grado de severidad de artralgia/ mialgia. Un 60% de todos los pacientes tratados experimentaron artralgia/mialgia; 8% evidenciaron síntomas severos. Los síntomas fueron por lo general transitorios y tuvieron lugar de dos a tres días después de la administración de paclitaxel. La frecuencia y grado de severidad de los síntomas musculoesqueléticos permanecieron invariables a lo largo de todo el periodo de tratamiento.

**Hepáticas**

No se observó ninguna relación entre las anomalidades del funcionamiento hepático y la dosis o frecuencia de administración de paclitaxel.

Se reportó un aumento en el 5, 22 y 19% de la bilirrubina, fosfatasa y ASAT, respectivamente. La exposición prolongada a paclitaxel no estuvo asociada con la toxicidad hepática acumulativa.

**Gastrointestinales (GI)**

Náuseas/vómitos, diarrea y mucositis fueron reportadas en alrededor el 52, 38 y 31% de todos los pacientes, respectivamente. Estas manifestaciones fueron generalmente leves o moderadas.

La mucositis fue cronograma dependiente y se produjeron con mayor frecuencia en la infusión de 24 horas.

Fueron infrecuentes los episodios de obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica y deshidratación.

**Reacciones en el sitio aplicación**

Estas reacciones son leves. Se mencionan eritema, hiperestesia, decoloración de la piel e hinchazón. Estas reacciones se han observado con mayor frecuencia con la infusión de 24 horas. En pocas oportunidades se reportaron casos de recurrencia en un sitio de aplicación anterior, luego de la administración de paclitaxel en un lugar diferente.

También se han reportado flebitis, celulitis, induración, exfoliación cutánea, necrosis y fibrosis. En algunos casos, el inicio de la reacción en el sitio de aplicación se produjo durante la infusión o se demoró por una semana o más días.

Se desconoce la existencia de un tratamiento específico contra la extravasación.

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

**Otros Efectos Adversos Clínicos**

Se observó alopecia en el 87% de los pacientes. Se percibieron cambios cutáneos temporarios producto de las reacciones de hipersensibilidad por la administración de paclitaxel.

No llegó a advertirse ninguna otra clase de toxicidad cutánea. Fueron escasos los cambios que se notaron (cambios en la pigmentación o decoloración en la capa de la uña: 2%).

Se reportó edema en el 21% de todos los pacientes pero solo el 1% evidenció edema severo. Ninguno de estos pacientes

discontinué el tratamiento. Este fue focal y se relacionó con la enfermedad de base.

Se reportaron fenómenos de recall o neumonitis radiante en pacientes con tratamiento concurrente con paclitaxel y radioterapia.

**Exposición accidental al producto**

Se comunicaron, por inhalación accidental del producto: disnea, dolor de pecho, garganta y náuseas. Luego de una exposición tóxica, ardor por aproximadamente 27 horas.

**SOBREDOSIS**

No existe ningún antídoto conocido para el tratamiento de la sobredosis de paclitaxel.

Las complicaciones primarias como consecuencia de una sobredosis de paclitaxel podrían ser la supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los centros de toxicología.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**
Debe almacenarse entre 2 °C y 8 °C siendo de esta forma estable hasta la fecha indicada en el envase.

El congelamiento no afecta el producto. La solución preparada es química y físicamente estable por 27 horas a temperatura ambiente (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. Bajo estas circunstancias, la calidad del producto no se ve afectada de ninguna manera. No deben utilizarse aquellos frascos que contengan una solución turbia o si se observa un precipitado insoluble. Aquellas soluciones destinadas a infusión que son preparadas según las correspondientes instrucciones permanecen estables a temperatura ambiente (25 °C) y en condiciones normales de iluminación por aproximadamente 27 horas.

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

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.

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

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

**Manufacturado por Laboratorios IMA S.A.I.C.**, Palpa 2862, C. A. de Buenos Aires, Argentina.

**Acondicionado por Bioprofarma Bagó S.A.**, Terrada 1270, C. A. de Buenos Aires. Argentina.

**Dirección Técnica:** Pablo G. Contino - Farmacéutico.

**Paraguay:** Importado por Laboratorios Bagó del Paraguay S.A., Avda. Rca. Argentina esq. Mcal. López, Edificio Torre de las Américas, piso 10. Reg. Q.F. Ma. Rutlía Vargas. Reg. Prof. N° 4.085. Distribuido por Intercom Farmacéutica del Paraguay S.A., Tte. Rómulo Rios c/Perú, dpto. N° 6, Gical.

**Ecuador:** Producto de uso delicado. Administrar por prescripción y bajo estricta vigilancia médica. Importado y distribuido por Laboratorios Bagó del Ecuador S.A., Quito, Ecuador.

## Laboratorios Bagó S.A.

**Código:** 003-PR109-22

**Fecha de última revisión:** Enero 2022

## Panataxel® Paclitaxel

**Solución inyectable**

**Concentrado para infusión**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta médica**

**ADVERTENCIA**

**Panataxel®** (paclitaxel) inyectable debe ser administrado bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

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

El 2% de los pacientes que recibieron paclitaxel durante los estudios de investigación clínica, presentaron episodios de anafilaxia y reacciones severas de hipersensibilidad caracterizadas por disnea e hipotensión que exigieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada.

Se observaron reacciones fatales, pese a esquemas de premedicación. Todos los pacientes deben ser tratados preliminarmente con corticosteroides, difenhidramina y antagonistas H2. Aquellos pacientes que llegaron a experimentar reacciones severas de hipersensibilidad al paclitaxel no deben volver a recibir esta droga.

No debe emplearse la terapia con paclitaxel; en aquellos pacientes con recuentos de neutrófilos basales inferiores a 1.500 células/mm³. Para poder 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 de glóbulos blancos en todos los pacientes que reciben este medicamento.

**FÓRMULA**

**Panataxel®** solución estéril para inyección contiene por ml:

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

**PRESENTACIONES**

Frasco ampolla conteniendo:

. 30 mg (5 ml)

. 100 mg (16,7 ml)

. 150 mg (25 ml)

. 300 mg (50 ml)

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Paclitaxel es un agente antimicrotubular que promueve el ensamblaje de los microtúbulos provenientes de los dimeros de la tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo la depolimerización. Dicha estabilidad resulta en la inhibición de la reorganización de la red de microtúbulos, de gran importancia para las funciones celulares de interfase y mitóticas. Asimismo, paclitaxel induce a las series anormales o atados de microtúbulos en el ciclo celular y a 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 eflujo relativamente lento de paclitaxel del compartimiento periférico.

**Farmacocinética**

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

Cuando se aumentó la dosis de 135 mg/m² a 175 mg/m² (aproximadamente un 30%), en una infusión de 24 horas, la C<sub>máx</sub> aumentó en un 87%, mientras que el AUC (0-∞) siguió siendo proporcional.

No obstante con una infusión de 3 horas, para un incremento del 30% de la dosis, la C<sub>máx</sub> y la AUC (0-∞) aumentaron en un 68 y 89%, respectivamente.

Luego de la administración de una infusión de 24 horas, el volumen de distribución (estado constante) varió entre 227 a 688 l/m². Esto sugiere una extensa distribución extravascular y/o el enlace tisular del paclitaxel.

La farmacocinética de paclitaxel fue evaluada en pacientes adultos con cáncer que recibieron dosis únicas entre 15 - 135 mg/m², administradas en infusiones de 1 hora (n=15); de 30 - 275 mg/m², administradas en infusiones de 24 horas (n=54) en estudios de Fase I y II.

Los estudios *in vitro* acerca del enlace a las proteínas séricas

humanas, donde se utilizaron concentraciones de paclitaxel que variaron entre 0,1 a 50 µg/ml, indicaron que entre el 89% y 98% de la droga experimenta enlaces. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectaron el enlace proteico.

El paclitaxel tuvo un extenso aclaramiento no renal. Luego de la administración intravenosa, de dosis entre 15 a 275 mg/m² en infusión de 1, 6 y 24 horas, la recuperación en orina de la droga inalterada osciló entre el 1,3 al 12,6 %. La administración de paclitaxel radiomarcado (dosis de 225 ó 250 mg/m²) en una infusión de 3 horas, el 71% de la droga radiomarcada fue excretada por la materia fecal (120 horas), mientras que el 14% fue recuperada en orina. La recuperación total de radioactividad varió entre el 56 al 101% de la dosis administrada. Estudios *in vitro* realizados sobre los microsomas de hígado humano y en cortes de tejidos demostraron que paclitaxel fue metabolizado especialmente al 6-hidroxipaclitaxel por el citocromo P450 isoenzima CYP2C8 y a los dos metabolitos menores el 3-hidroxipaclitaxel y el 3-6 dihidroxipaclitaxel, por parte de la CYP3A4. *In vitro*, el metabolismo de paclitaxel a 6-hidroxipaclitaxel fue inhibido por un determinado número de agentes (ketoconazol, verapamilo, diazepam, quindina, dexametasona, ciclosporina, tenipósido, etopósido y vincristina). No obstante, las concentraciones utilizadas excedieron aquellas que se hallaron *in vivo*. Testosterona, 17-etinil estradiol, eritromicina, ácido retinoico y quercetina (un inhibidor específico de la isoenzima CYP2C8) inhibieron la formación del 6-hidroxipaclitaxel *in vitro*. La farmacocinética de paclitaxel puede verse alterada *in vivo* como resultado de interacciones con compuestos que resultan ser substratos, inductores o inhibidores de la CYP2C8 y/o CYP3A4.

No se realizaron investigaciones sobre el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la disposición de paclitaxel.

No se llevaron a cabo estudios de investigación sobre las posibles interacciones paclitaxel con medicamentos administrados concomitantemente.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antineoplásico.

**CÓDIGO ATC:** L01CD01

**INDICACIONES**

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

**Panataxel®** también esta indicado en segunda línea de tratamiento.

**Panataxel®** está indicado en combinación con Cisplatino, para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón a 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 aparecidas dentro de los seis meses subsiguientes a la quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina, a menos que exista una contraindicación para las mismas.

**Panataxel®** está indicado en adyuvancia para el tratamiento del cáncer de mama con axila positiva, administrado en forma secuencial con esquemas de quimioterapia con doxorubicina. La evidencia aportada por los ensayos clínicos, demostraron un beneficio en la supervivencia global y libre de enfermedad en las pacientes, con receptores positivos y negativos. Pero esto fue demostrado en forma específica (seguimiento medio mayor de 30 meses) solo en pacientes con receptores al estrógeno y progesterona negativos.

**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

**Nota:** No se recomienda el contacto del concentrado sin diluir con dispositivos o componentes que contengan PVC. Para minimizar la exposición del paciente con plásticos que contengan DEHP ([di-(2-etilhexil) ftalato]), el cual puede ser liberado desde las bolsas que contengan PVC, la solución 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 guías de polietileno. Todos los pacientes deben ser premedicados con el objeto de prevenir reacciones de hipersensibilidad. Dicha premedicación puede consistir en:

a) 20 mg de dexametasona por vía oral 12 y 6 horas antes de la administración de **Panataxel®**

b) 50 mg de difenhidramina o un equivalente, por vía intravenosa 30 a 60 minutos antes del **Panataxel®** y

c) 300 mg de cimetidina ó 50 mg de ranitidina, por vía intravenosa 30 a 60 minutos antes del tratamiento con **Panataxel®**.

**Cáncer de ovario**

• Pacientes vírgenes de tratamiento. Se recomienda una dosis de **Panataxel®**:

a) **Panataxel**<sup>®</sup> 175 mg/m<sup>2</sup> en forma intravenosa a pasar en tres horas, seguido por Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> ó b) **Panataxel**<sup>®</sup> 135 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 24 horas, seguido por Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>.

• Pacientes previamente tratadas. En esta clase de pacientes la dosis y esquemas de **Panataxel**<sup>®</sup> pueden ser varios. No se ha encontrado el régimen óptimo de tratamiento. La dosis recomendada de **Panataxel**<sup>®</sup> es de 135 a 175 mg/m<sup>2</sup> en forma intravenosa, a pasar en tres horas cada tres semanas.

#### **Cáncer de pulmón a células no pequeñas**

Se recomienda una dosis de **Panataxel**<sup>®</sup> de 135 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 24 horas, seguido de Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>. Este esquema se repetirá cada tres semanas.

#### **Sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA**

Se recomienda una dosis de **Panataxel**<sup>®</sup> de 135 mg/m<sup>2</sup> a pasar en tres horas en forma intravenosa cada tres semanas ó 100 mg/m<sup>2</sup> en un mismo tiempo de infusión, pero cada dos semanas. Este último esquema se recomienda en pacientes con un bajo performance status.

Por el cuadro clínico de estos pacientes (inmunosupresión), se recomiendan las siguientes modificaciones:

- Reducir la dosis de dexametasona a 10 mg por boca;
- Iniciar o repetir el tratamiento con **Panataxel**<sup>®</sup> sólo si el recuento de neutrófilos es al menos de 1.000 células/mm<sup>3</sup>;
- Reducir las dosis subsecuentes de **Panataxel**<sup>®</sup> en un 20%, en aquellos pacientes que experimenten neutropenia severa (neutrófilos <500 células/mm<sup>3</sup> por una semana o más);
- Iniciar en forma concomitante con factores de crecimiento hemopoeyético (G-CSF) si está clínicamente indicado.

#### **Cáncer de mama**

- Aduvancia: la dosis recomendada de **Panataxel**<sup>®</sup> es de 175 mg/m<sup>2</sup> en forma intravenosa a pasar en tres horas cada tres semanas, por cuatro cursos. Estos deben aplicarse en forma secuencial luego del esquema de combinación que contenga doxorubicina. En los ensayos clínicos los esquemas que se utilizaron fueron doxorubicina - ciclofosfamida.
- Enfermedad metastática: Se recomienda una dosis de **Panataxel**<sup>®</sup> de 175 mg/m<sup>2</sup> administrado en forma intravenosa en tres horas, cada tres semanas.

En aquellos pacientes que presenten neutropenia severa (<500/mms) después de los 7 días de la aplicación o una neuropatía periférica severa; las dosis deben reducirse un 20% o más en las siguientes sesiones.

Los cursos de administración de **Panataxel**<sup>®</sup> no deben reiterarse hasta que el recuento de neutrófilos alcance por lo menos 1.500 células/ mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas sea de, al menos, 100.000 células/mm<sup>3</sup>.

La incidencia de la neurotoxicidad y la severidad de la neutropenia aumentan con la dosis.

#### **PRECAUCIONES PARA LA PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

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

Se recomienda el uso de anteojos. Si la solución de **Panataxel**<sup>®</sup> entra en contacto con la piel, lávela inmediatamente con abundante cantidad de agua y jabón. Con posterioridad a la exposición tópica, se observaron efectos adversos tales como acantestesia, ardor y enrojecimiento. Si **Panataxel**<sup>®</sup> entra en contacto con la membrana mucosa, debe lavarse con abundante cantidad de agua. Se reportaron, luego de la inhalación del paclitaxel: disnea, dolor de pecho, ardor en los ojos, dolor de garganta y náuseas.

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

#### **PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA**

**Panataxel**<sup>®</sup> debe diluirse antes de su infusión.

**Panataxel**<sup>®</sup> 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.

Estas soluciones permanecen física y químicamente estables durante 27 horas, si son conservadas a temperatura ambiente (alrededor de 25 °C) y con las condiciones luminosas del medio. La solución debe ser inspeccionada visualmente para verificar la presencia 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 ante la presencia del plástico DEHP, 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 de **Panataxel**<sup>®</sup> deben ser

preparadas y almacenadas en frascos de vidrio o en recipientes de polipropileno o poliolefina. Por lo tanto, no debe utilizarse ningún equipo de administración que contenga PVC en su material de elaboración.

**Panataxel**<sup>®</sup> debe ser administrado a través de un filtro "en línea", 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 de PVC, no ha resultado en una liberación significativa del DEHP.

#### **CONTRAINDICACIONES**

**Panataxel**<sup>®</sup> está contraindicado para los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al paclitaxel o a otras drogas formuladas en Cremophor (aceite de castor polioxietilado).

No deberá utilizarse en pacientes con neutropenia <1.500 células/mm<sup>3</sup>. Embarazo. Lactancia.

#### **ADVERTENCIAS**

Todos los pacientes deben ser tratados preliminarmente con corticosteroides, difenhidramina y antagonistas H2. Aquellos pacientes que llegaron a experimentar reacciones de hipersensibilidad severas a los efectos de paclitaxel no deben volver a recibir esta droga.

No debe emplearse la terapia con **Panataxel**<sup>®</sup> en el caso de aquellos pacientes con recuentos (línea de base) de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm<sup>3</sup>. Durante el tratamiento debe realizarse un monitoreo frecuente de las células sanguíneas. Los pacientes no deben volver a ser tratados con ciclos posteriores hasta comprobar que el recuento de neutrófilos sea igual o superior a 1.500 células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas igual o superior a 100.000 células/mm<sup>3</sup>. Se detectaron severas anomalidades en el ritmo cardíaco en menos del 1% de los pacientes que recibieron paclitaxel hasta requerir, en algunos casos, la colocación de un marcapasos. En este caso, de ocurrir con los pacientes que recibieron paclitaxel mediante infusión, debe administrarse la terapia adecuada y hacerse un monitoreo permanente, cuando se suministran las dosis posteriores.

Puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Este medicamento demostró ser embrio y fetotóxico tanto en ratas como conejos, disminuyendo la fertilidad en ratas. Según los estudios realizados, la administración de paclitaxel provocó abortos, un descenso en la cantidad de implantes y en el número de fetos vivos y aumentó la resorción y la cantidad de muertes embriofetales.

No se observaron alteraciones externas, esqueléticas o en tejidos blandos.

No se realizaron estudios en mujeres embarazadas.

Si paclitaxel es administrado durante el embarazo o si la paciente toma conocimiento de que está embarazada mientras está en pleno tratamiento con esta droga, ésta debe recibir toda la información acerca del riesgo potencial que tiene este medicamento.

#### **PRECAUCIONES**

No se recomienda el contacto del concentrado no diluido con equipos de PVC o con aquellos dispositivos que suelen utilizarse para preparar soluciones para infusiones. Para disminuir la posibilidad de que el paciente quedare expuesto al contacto con el plástico del DEHP, que puede ser liberado a partir de las bolsas o "sets" de infusión hechos con PVC, las soluciones diluidas de **Panataxel**<sup>®</sup> deben ser almacenadas en botellas de vidrio o polipropileno o en bolsas plásticas (es decir, de polipropileno o poliolefina). Este producto debe ser administrado a través de "sets" recubiertos de polietileno.

**Panataxel**<sup>®</sup> debe ser administrado a través de un filtro "en línea", con una membrana microporosa no mayor a los 0,22 micrones.

#### **Interacción de la Droga**

Cuando se administró paclitaxel (110-200 mg/m<sup>2</sup>) y Cisplatino (50 ó 75 mg/m<sup>2</sup>), en infusiones secuenciales, se constató que la mielosupresión fue más profunda cuando se administró el paclitaxel luego del cisplatino, que en el orden inverso (paclitaxel antes que Cisplatino).

Los datos farmacocinéticos en estos pacientes evidenciaron un descenso en el aclaramiento de paclitaxel aproximadamente del 33% cuando paclitaxel fue administrado luego del Cisplatino.

Los niveles plasmáticos de la doxorubicina (y su metabolito activo, doxorubicinol) pueden aumentar cuando paclitaxel y doxorubicina son administrados en forma combinada.

#### **Hematología**

No debe recurrirse a una terapia con **Panataxel**<sup>®</sup> en aquellos pacientes con recuentos basales de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm<sup>3</sup>. Se recomienda, durante el tratamiento con paclitaxel, la realización de hemogramas completos.

Los pacientes no deben volver a ser tratados con **Panataxel**<sup>®</sup> hasta comprobar que el recuento de neutrófilos es igual o

superior a 1.500 células/mm<sup>3</sup> y el valor de plaquetas es igual o superior a 100.000 células/mm<sup>3</sup>. Se detectaron casos de neutropenia severa (menor de 500 células/mm<sup>3</sup>) durante 7 o más días. En este caso, se recomienda una reducción del 20% de la dosis para los posteriores cursos de terapia.

#### **Reacciones de Hipersensibilidad**

No debe tratarse con paclitaxel a aquellos pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severa a los productos que contienen aceite de castor polioxietilado.

Para evitar la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad aún más severas, todos los pacientes tratados con **Panataxel**<sup>®</sup> deben ser premedicados con corticosteroides (dexametasona), difenhidramina y antagonistas H2 (cimetidina o ranitidina).

La aparición de síntomas menores como, 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 tratamiento o disnea que exige el uso de broncodilatadores, angioedema o urticaria generalizada implican una inmediata suspensión del paclitaxel, así como una terapia sintomática agresiva.

Aquellos pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad severas no deben someterse a un nuevo tratamiento con paclitaxel.

#### **Cardiovasculares**

Con frecuencia se han observado hipotensión, bradicardia e hipertensión.

No obstante, en estos casos, no resulta necesario recurrir a un tratamiento. En ocasiones, la administración de paclitaxel debe interrumpirse o discontinuarse en virtud de la 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. No se requiere un continuo monitoreo cardíaco, salvo en los pacientes con serias anomalidades de conducción.

#### **Sistema Nervioso**

Si bien resulta frecuente la ocurrencia de neuropatía periférica, el desarrollo de una sintomatología más severa no es habitual. Esta exige una reducción de la dosis de un 20%, en los posteriores cursos de tratamiento.

#### **Hepáticas**

Existen evidencias que sugieren que la toxicidad del paclitaxel aumenta en aquellos pacientes con alteraciones en las enzimas hepáticas.

#### **Reacciones en el sitio donde se aplica la inyección**

Estas reacciones, 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 con las infusiones de 24 horas. En 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 como flebitis, celulitis, induración, exfoliación cutánea, necrosis y fibrosis. En algunos casos el inicio de la reacción se vio demorado por una semana o más 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.

#### **CARCINOGENÉISIS. MUTAGÉNESIS. DIFICULTADES EN MATERIA DE FERTILIDAD**

No se ha estudiado el potencial carcinogénico del paclitaxel. Se ha demostrado que paclitaxel fue mutagénico en sistemas de tests mamarios *in vitro* (aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) e *in vivo* (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. Una vez administrado en una dosis de 1 mg/ kg (es decir, 6 mg/m<sup>2</sup>), por vía intravenosa, paclitaxel produjo una disminución en la fertilidad y toxicidad fetal en las ratas. De la misma manera, paclitaxel demostró ser un compuesto materno y embriotóxico en aquellos conejos que recibieron la droga en una dosis de 3 mg/kg (es decir, 33 mg/m<sup>2</sup>), por vía intravenosa, durante la organogénesis.

#### **MUJERES EN ETAPA DE LACTANCIA**

Se desconoce si la droga se elimina a través de la leche materna. Debido a que son muchas las drogas excretadas en la leche materna y que esta puede causar toxicidad en el recién nacido, se recomienda discontinuar la lactancia mientras la paciente está en tratamiento con paclitaxel.

#### **USO PEDIÁTRICO**

No se ha establecido la seguridad y efectividad del paclitaxel en este grupo.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

La frecuencia y severidad de los efectos adversos son en general similares entre aquellos pacientes que recibieron paclitaxel para el tratamiento del cáncer de ovario o mama.

#### **Hematológicas**

La supresión de la médula ósea fue la principal toxicidad de paclitaxel. La neutropenia fue dosis y esquema dependiente y fue rápidamente reversible. Cuando se comparó, en un estudio en fase III en pacientes con cáncer de ovario, la dosis de 135 mg/m<sup>2</sup> versus 175 mg/m<sup>2</sup>, se observó una neutropenia severa, menos de 500 células/mm<sup>3</sup>, en el 13% de la primera dosis contra el 27% de la segunda (p=0,05) El mismo estudio demostró que la neutropenia fue más frecuente en aquellas pacientes que recibieron una infusión de 24 horas. La duración de la infusión fue más importante que la dosis. La neutropenia no parece aumentar con las reiteradas exposiciones.

Los casos de fiebre fueron bastante frecuentes (12% de todos aquellos cursos de tratamiento).

En 30% de los pacientes y en 9% de todos los cursos, se produjeron episodios infecciosos. Fueron fatales en el 1% de los pacientes e incluyeron sepsis, neumonía y peritonitis. En un estudio en Fase III, se reportaron episodios infecciosos en el 19% de los pacientes que fueron tratados con una dosis entre 135 a 175 mg/m<sup>2</sup> en una infusión de 3 horas. Las infecciones que se reportaron con mayor frecuencia fueron: sistema respiratorio y urinario.

Los casos de trombocitopenia fueron infrecuentes y casi nunca severos (<50.000 células/mm<sup>3</sup>). En otro estudio clínico con 812 pacientes, en un 4% de los cursos y el 14% de los pacientes, tuvieron episodios de hemorragia. Los episodios más graves fueron localizados y no tuvieron relación con la dosis de paclitaxel. Otro ensayo en Fase III (cáncer de ovario); se comunicaron episodios de hemorragia en un 10% de los pacientes que recibieron una dosis entre 135 a 175 mg/m<sup>2</sup> en una infusión de tres horas. Ninguno de estos últimos pacientes, recibió transfusión de plaquetas.

Se observó anemia (Hb <12 g/dL) en 78% de todos los pacientes, siendo severa (Hb <8g/ dL) en 16% de los casos. No se reportó ninguna relación entre la dosis o cronograma de administración y la frecuencia de la anemia. Entre todos los pacientes con valores normales de hemoglobina, el 69% presentó anemia durante el transcurso del estudio y sólo un 7% tuvo una anemia severa. Se transfundió al 25% de los pacientes.

#### **Reacciones de Hipersensibilidad**

Todos los pacientes fueron premedicados antes de la administración del paclitaxel. La frecuencia y severidad de las hipersensibilidad no se vieron afectadas por la dosis y frecuencia de administración.

La infusión de 3 horas no estuvo asociada con un aumento de la hipersensibilidad, cuando se las comparó con la infusión de 24 horas.

Se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 20% de todos los cursos y en 41% los pacientes. Estas reacciones resultaron ser severas en menos del 2% de los pacientes y en el 1% de los cursos de tratamiento.

No se registró ninguna reacción severa con posterioridad al tercer curso, mientras que los síntomas severos se produjeron, por lo general, dentro de la primera hora de la infusión de paclitaxel. Los síntomas más frecuentes fueron: disnea, ruborización, dolor de pecho y taquicardia.

Las reacciones de hipersensibilidad menores fueron: ruborización (26%), erupciones (12%), hipotensión (4%), disnea (2%), taquicardia (2%) e hipertensión (1%). La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad permaneció estable durante el tratamiento.

Se reportaron, en forma infrecuente, escalofríos y dolores de espalda.

#### **Cardiovasculares**

Durante las primeras 3 horas de la infusión, se observó hipotensión en el 12% de todos los pacientes y en 3% de todos los cursos administrados. Se produjo bradicardia, durante las primeras 3 horas de infusión, en el 3% de todos los pacientes y en 1% de todos los cursos. Ni el cronograma de aplicación ni la dosis afectaron la frecuencia de la hipotensión ni bradicardia. Estos cambios no llegaron a provocar ningún síntoma, ni requirieron terapia específica ni discontinuación del tratamiento.

Tampoco, la frecuencia de hipotensión y bradicardia se vieron influenciadas por la terapia previa con antraciclinas.

Se reportó en menos del 1% de los pacientes efectos cardiovasculares severos, por ej.: síncope, trastornos del ritmo, hipertensión o trombosis.

Las anomalidades registradas en el ECG fueron comunes. Estas, por lo general, no resultaron en síntomas, no fueron dosis-limitantes y no requirieron intervención.

Las anomalidades del ECG se comunicaron en el 23% de los pacientes analizados.

En algunos ensayos clínicos, el 14% de los pacientes tuvo alguna alteración en el ECG.