

**FICHA TÉCNICA****AR 412 ANEXO 058 V00**

Nombre del producto	PACLITAXEL INYECTABLE 100 mg/ 16.67 ML
Nombre genérico	PACLITAXEL
Registro Sanitario	INVIMA 2012M-0013886
Titular Registro Sanitario	ROPSOHN THERAPEUTICS S.A.S.
Fabricante	NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD
Composición	Cada frasco vial de solución inyectable contiene: PACLITAXEL 100 mg.
Indicaciones	Cáncer metastásico del ovario, resistente a las sales de platino, alternativo o coadyuvante en el tratamiento de carcinoma avanzado de seno que no ha respondido a otros tratamientos. tratamiento coadyuvante de cáncer de pulmón de células no pequeñas (nscl).
Vía de administración	Intravenosa
Forma farmacéutica	Solución Inyectable
pH (20 °C)	3,0 – 7,0
Osmolaridad (mOsmol/L)	No aplica
Presentación comercial	Caja por 1 vial de vidrio ambar tipo I, tapón gris, agrafe de aluminio por Paclitaxel 100 mg/ 16,67mL
Condición de venta	Con fórmula facultativa.
Dosificación	<p>Según criterio médico.</p> <p>Todos los pacientes deben ser premedicados antes de la administración de paclitaxel con el fin de minimizar la reacción de hipersensibilidad severa.</p> <p>Dicha premedicación puede consistir en el uso de:</p> <ul style="list-style-type: none">-Dexametasona 20 mg por vía oral, aproximadamente 12 y 6 horas antes de la administración de paclitaxel.-Difenhidramina (o su equivalente) 50 mg IV, 30 a 60 minutos antes de la administración de paclitaxel.-Cimetidina (300 mg) o Ranitidina (60 mg) IV, 30 A 60 minutos antes de la administración de paclitaxel. <p>Paclitaxel, en dosis de 175 mg/m², administrando por vía intravenosa durante 3 horas cada tres semanas, ha demostrado ser eficaz en pacientes con carcinoma metastasico de ovario o de mama que han fracasado con la terapia estándar.</p> <p>Para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos, el régimen recomendado es paclitaxel en dosis de 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas, durante cuatro ciclos administrados de forma secuencial con la quimioterapia de combinación estándar que contiene Doxorubicina.</p> <p>Después del fracaso de la quimioterapia inicial para la enfermedad metastasica o recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante, una dosis de 175 mg/m², administrada por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas, ha demostrado ser eficaz.</p> <p>Por otra parte, un régimen más mielosupresivo de paclitaxel, se puede administrar por vía intravenosa en dosis de 135 mg/m² en 24 horas, seguido de un compuesto de platino, con un intervalo de una semana de intervalo entre ciclos.</p> <p>Para pacientes con carcinoma de pulmón de células nopequeñas, el régimen recomendado, es administrar cada 3 semanas, por vía intravenosa durante 24 horas, una dosis de 135 mg/m², seguido de cisplatino, 75 mg/m².</p> <p>No se puede repetir ciclos individuales de paclitaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea por lo menos 1500 celulas/mm³.</p>
	<p>Los pacientes que experimentan neutropenia periférica grave durante el tratamiento con paclitaxel, deben recibir 20 % de reducción de la dosis para los ciclos sucesivos de paclitaxel.</p> <p>Factor de crecimiento hematopoyético concomitante (G-CSF), se debe iniciar como se indica clínicamente.</p>
Peso promedio/Vol. de llenado	16,67 - 18,34 mL

Contraindicaciones	Hipersensibilidad al paclitaxel u otros medicamentos que contengan aceite de castor polioxielido, embarazo, lactancia, pacientes con neutropenia con < de 1500 células /mm ³ pacientes con trastornos de conducción cardíaca. Antes del tratamiento los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides y antihistamínicos, se requiere evaluaciones hematológicas periódicas.
Precauciones y advertencias	<p>Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.</p> <p>Pacientes que reciben Paclitaxel deben ser premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H₂ (como la Dexametasona, Difenhidramina y Cimetidina o Ranitidina) para minimizar las reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones severas de hipersensibilidad se caracterizan por disnea e hipotensión que requiere tratamiento, angioedema y urticaria generalizada, han ocurrido en pacientes que reciben Paclitaxel. Estas reacciones son probablemente mediadas por la histamina. Una de estas reacciones fue fatal en un paciente tratado sin premedicación. Pacientes con experiencias de reacciones de hipersensibilidad severa por Paclitaxel, no deben volver a ser tratados con el fármaco.</p> <p>La depresión de la médula ósea (principalmente neutropenia) es dosis-dependiente y es la toxicidad limitante de la dosis. El nadir de neutrófilos se presenta en promedio a los 11 días. Se debe realizar monitoreo frecuente de los recuentos sanguíneos durante el tratamiento de Paclitaxel. Los pacientes no deben ser tratados con subsecuentes ciclos de Paclitaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel de > 1.500 células/mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel > 100.000 células/mm³.</p> <p>Los estudios no han demostrado su efectividad en cáncer de mama con receptores (estrógeno/progestágeno) positivos.</p>
Reacciones adversas	<p>La incidencia de reacciones adversas en pacientes con carcinoma de ovario y de mama, se presenta con dosis de 135 a 300 mg/m² de horas/día y el horario de 3 ó 24 horas.</p> <p>Una infusión en 3 horas de una dosis de 175 mg/m² de Paclitaxel, dada a esta dosis y horario, es bien tolerada.</p> <p>Mielosupresión, en particular, es menos frecuente y menos grave que con una infusión de 24 horas. Además, en comparación con un horario de 24 horas de infusión, la incidencia de reacción de hipersensibilidad, neuropatía periférica u otros efectos indeseables significativos no fue mayor cuando se administró Paclitaxel, a esta dosis y horario.</p> <p>Ninguna de las toxicidades observadas fue influenciada por la edad.</p> <p>Hematológicas</p> <p>El efecto indeseable significativo más frecuente de Paclitaxel fue la mielosupresión. Neutropenia grave (<500 células/mm³) ocurrió en el 27% de los pacientes, pero no se asoció con episodios febriles. Sólo el 1% de los pacientes experimentó neutropenia grave durante 7 días o más.</p> <p>El 18% de los pacientes tuvo un episodio infeccioso; aunque episodios sépticos graves se asociaron con neutropenia grave atribuible a Paclitaxel. No se han observado infecciones graves o episodios sépticos a la dosis y horario de infusión recomendados.</p> <p>Se reportó trombocitopenia en el 6% de los pacientes. El 1% de los pacientes tuvo recuento de plaquetas nadir de 50.000/mm³ al menos una vez durante el estudio.</p> <p>Se observó anemia en el 62% de los pacientes, pero fue severa (Hb < 8 g/dL) en sólo el 6% de los pacientes. La incidencia y severidad de la anemia están relacionadas con los valores basales de hemoglobina.</p> <p>Reacciones de hipersensibilidad</p> <p>Una reacción de hipersensibilidad significativa (definida como hipotensión que requiere tratamiento, angioedema, dificultad respiratoria que requiere terapia broncodilatadora o urticaria generalizada) ocurrió en 2 pacientes. El 39% de los pacientes (20% de todos los ciclos) experimentó reacciones de hipersensibilidad leves. Estas reacciones leves, principalmente rubor y rash, no requirieron tratamiento y no impidieron continuar la terapia con Paclitaxel.</p> <p>Cardiovascular</p> <p>La hipotensión y bradicardia se experimentaron en un 22% y 3% de los pacientes, respectivamente, y estaban asintomáticos en todos los casos.</p>

Reacciones adversas	<p>Neurológico La neuropatía periférica, principalmente manifestada por parestesias, afectó al 64% de los pacientes, pero fue severa en sólo el 4%. La neuropatía periférica puede presentarse después del primer ciclo y empeorar con el aumento de la exposición de Paclitaxel. Los síntomas sensoriales habitualmente mejoraron o desaparecieron varios meses con la interrupción de Paclitaxel. Las neuropatías preexistentes resultantes de tratamientos anteriores no son una contraindicación para la terapia con Paclitaxel.</p> <p>Artralgia / Mialgia Artralgia o mialgia afectó al 54% de los pacientes y fue grave en el 12% de los pacientes.</p> <p>Alopecia La alopecia se observó en casi todos los pacientes.</p> <p>Gastrointestinal Los efectos secundarios gastrointestinales fueron generalmente leves a moderados: náuseas/vómitos, mucositis y diarrea, se reportó en un 44%, 25% y 20% de los pacientes, respectivamente. Otros efectos gastrointestinales incluyen anorexia (25%), estreñimiento (18%) y obstrucción intestinal (4%).</p> <p>Hepático Los pacientes con insuficiencia hepática pueden estar en mayor riesgo de toxicidad, especialmente con mielosupresión grado III-IV. Se recomienda ajustar la dosis. Elevación severa en AST (SGOT), fosfatasa alcalina y bilirrubina (> 5 x los valores normales) se observó en el 5%, 5% y 1% de los pacientes, respectivamente.</p>
Interacciones	<p>El metabolismo de paclitaxel está catalizado, en parte, por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por lo tanto, en ausencia de un estudio farmacocinético de interacción medicamentosa, se debe tener cuidado al administrar paclitaxel conjuntamente con medicamentos inhibidores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4 (ej. ketoconazol y antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir), porque la toxicidad de paclitaxel puede aumentar debido a la mayor exposición a paclitaxel. Se recomienda no administrar paclitaxel conjuntamente con medicamentos inductores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4 (ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina), porque el menor grado de exposición a paclitaxel puede afectar a su eficacia. Se realizó un estudio farmacocinético con paclitaxel y carboplatino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. No hubo ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante entre paclitaxel y carboplatino. Paclitaxel no debe utilizarse en combinación con otros fármacos anticancerosos.</p> <p>Con infusiones secuenciales de Paclitaxel (110 – 200 mg/m²) y Cisplatino (50 ó 75 mg/m²), la mielosupresión fue más profunda cuando Paclitaxel se administró después de Cisplatino que con la secuencia alternativa (es decir, Paclitaxel antes de Cisplatino).</p> <p>Los datos farmacocinéticos demostraron que la disminución en el clearance de Paclitaxel fue aproximadamente 33%, cuando Paclitaxel fue administrado después de Cisplatino.</p> <p>Doxorubicina: Efectos de la secuencia caracterizados por neutropenia más profunda y episodios de estomatitis, se han observado con el uso de combinación de Paclitaxel y Doxorubicina, cuando Paclitaxel fue administrado antes de la Doxorubicina y el uso de tiempos de infusión más extensos de los recomendados.</p> <p>Las posibles interacciones de Paclitaxel con medicamentos administrados de forma concomitante, no se han investigado formalmente.</p>
Uso en fertilidad, embarazo y lactancia	<p>Embarazo: Los datos sobre el uso de paclitaxel en mujeres embarazadas son muy limitados. Se sospecha que paclitaxel produce defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Las mujeres en edad fértil se deben realizar una prueba del embarazo antes de comenzar el tratamiento con paclitaxel. No debe utilizarse paclitaxel durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos, a no ser que la situación clínica de la madre requiera tratamiento con paclitaxel.</p> <p>Lactancia: Paclitaxel y/o sus metabolitos se excretaron en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche materna. Dado el potencial de causar reacciones adversas graves en lactantes, Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento.</p> <p>Fertilidad: Paclitaxel provoca infertilidad en ratas macho. Según los hallazgos realizados en animales, puede afectar a la fertilidad de hombres y mujeres. Los pacientes deberían informarse sobre la conservación de su espermatozoides antes de comenzar el tratamiento, ya que existe la posibilidad de que la terapia con paclitaxel cause infertilidad irreversible.</p>
Efectos teratogénicos, carcinogénicos y mutagénicos	<p>No se ha estudiado el potencial carcinogénico de paclitaxel. No obstante, debido a su mecanismo de acción, paclitaxel es un agente potencialmente carcinogénico y genotóxico. Paclitaxel ha demostrado ser mutagénico en modelos de mamífero in vivo e in vitro.</p>

Efectos sobre la capacidad de conducir o manipular máquinas	La influencia de paclitaxel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Paclitaxel puede causar reacciones adversas como cansancio (muy frecuente) y mareo (frecuente), que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria si se sienten cansados o mareados.
Sobredosis y toxicidad	Las principales complicaciones anticipadas de sobredosis consistirían en la depresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.
Manejo por intoxicación	No existe antídoto conocido para la sobredosis de Paclitaxel. En caso de sobredosis el paciente debe ser estrechamente monitorizado. El tratamiento debe estar dirigido ha anticiparse a las principales toxicidades que son la supresión de la médula ósea, la neuropatía periférica y la mucositis
Farmacodinamia	Paclitaxel es un agente antimicrotubular que promueve el ensamblaje de los microtúbulos de los dímeros de tubulina. Estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización resultante en la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos esencial para las funciones celulares. Paclitaxel también induce la formación de grupos anormales o "haces" de microtúbulos durante el ciclo celular y ásteres múltiples de microtúbulos durante la mitosis.
Farmacocinética	<p>La farmacocinética de Paclitaxel se ha evaluado en un amplio rango de dosis, hasta 300 mg/m² y horarios de infusión, que van desde 3 a 24 horas y se ha demostrado que no es lineal y saturable, existiendo un considerable aumento desproporcionado en C más y en el área bajo la curva (ABC), acompañado por una disminución en el clearance corporal total, aparentemente relacionado con la dosis.</p> <p>Absorción Tras la administración intravenosa, Paclitaxel presenta una disminución bifásica en las concentraciones del plasma. La disminución inicial rápida representa la distribución en el compartimento periférico y su eliminación. La última fase se debe en parte, a la salida relativamente lenta de Paclitaxel del compartimento periférico. En los pacientes tratados con dosis de 135 y 175 mg/m² administradas en infusiones de 3 y de 24 horas, el promedio de la vida media terminal ha oscilado entre 13,1 a 52,7 horas, y el clearance corporal total ha oscilado entre 12,2 a 23,8 L/h/m². La constante media del volumen de distribución ha variado desde 198 hasta 688 L/m², indicando una distribución extravascular extensa y/o unión a los tejidos.</p> <p>Distribución En promedio, el 89% del fármaco se une a las proteínas séricas; la presencia de Cimetidina, Ranitidina, Dexametasona o Difenhidramina no afecta la unión a proteínas de Paclitaxel.</p> <p>Metabolismo Paclitaxel se metaboliza principalmente en 6α-hidroxipaclitaxel por el citocromo P450, isoenzima CYP2C8, y en dos metabolitos menores, 3'-p-hidroxipaclitaxel y 6α, 3'-p-dihidroxipaclitaxel por la isoenzima CYP3A4.</p> <p>Eliminación Luego de la administración intravenosa de una dosis 15-275 mg/m² de Paclitaxel, en infusión de 1, 6 ó 24 horas, los valores medios para la recuperación urinaria acumulativa del fármaco intacto oscilaron entre el 1,3% a 12,6% de la dosis.</p>
Vida útil	Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en un lugar protegido de la luz, en el envase y empaque original.