

visión anormal en potenciales evocados en pacientes han sugerido daño persistente en los nervios ópticos.

Informes post-comercialización de ototoxicidad (pérdida de la audición y tinnitus) también se han recibido. Se han reportado casos de convulsiones, mareos, y dolor de cabeza.

Artralgia / mialgia

No hubo relación consistente entre la dosis o el horario de Paclitaxel y la frecuencia o la gravedad de artralgia / mialgia. El sesenta por ciento de los pacientes tratados experimentaron artralgia / mialgia, el 8% experimentó los síntomas severos. Los síntomas son generalmente transitorios, se produjeron dos o tres días después de la administración de Paclitaxel, resolviéndose a los pocos días. La frecuencia y severidad de los síntomas muscular esqueléticos no varió durante el período de tratamiento.

Hepática

No se observó relación entre las anomalías de la función hepática y la dosis o pauta de administración de Paclitaxel. Entre los pacientes con función hepática normal, el 7% y 19% tuvieron elevaciones de la bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST (SGOT), respectivamente.

La exposición prolongada a Paclitaxel no se asoció con toxicidad hepática acumulativa.

Se ha reportado necrosis hepática y encefalopatía hepática con resultado de muerte.

Renal

Entre los pacientes tratados por sarcoma de Kaposi con Paclitaxel, 5 pacientes presentaron toxicidad renal de grado III o IV de gravedad. Un paciente con sospecha de nefropatía VIH de grado IV tuvo que interrumpir el tratamiento. Los otros 4 pacientes tenían insuficiencia renal con elevaciones reversibles de la creatinina sérica.

Los pacientes con cáncer ginecológico tratados con Paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de insuficiencia renal con la terapia combinada de Paclitaxel y cisplatino en los cánceres ginecológicos, en comparación con cisplatino solo.

Gastrointestinal (GI)

Náuseas / vómitos, diarrea y mucositis se informó en un 52%, 38% y el 31% de todos los pacientes, respectivamente. Estas manifestaciones fueron generalmente de leves a moderadas. La mucositis es dependiente de la pauta de administración y ocurre con más frecuencia con las infusiones de 24 horas que con las infusiones de 3 horas.

En pacientes con Sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA, náuseas / vómitos, diarrea y mucositis se informó en un 69%, 79% y 28% de los pacientes, respectivamente. Se han reportados casos de obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica, deshidratación, estreñimiento esofagitis y ascitis. Enterocolitis neutropénica (tiflitis), a pesar de la co-administración de G-CSF, se observó en pacientes tratados con paclitaxel sólo y en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Reacciones en el sitio de reacción

Las reacciones en el sitio de inyección, incluyendo las reacciones secundarias a la extravasación, fueron generalmente leves y consistieron en eritema, sensibilidad, decoloración de la piel, o hinchazón en el sitio de la inyección.

Estas reacciones se han observado con mayor frecuencia con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas. Reacciones cutáneas recurrentes en el sitio de extravasación tras la administración de Paclitaxel en un lugar diferente, es decir, "recall," ha sido reportado.

El tratamiento específico para las reacciones de extravasación se desconoce en este momento.

Otros eventos clínicos

Se observó alopecia en casi todos (87%) los pacientes. Se han observado cambios transitorios de la piel debido a reacciones de hipersensibilidad relacionadas con Paclitaxel, pero no otras toxicidades en la piel fueron asociadas significativamente con la administración de Paclitaxel. Cambios en las uñas (cambios en la pigmentación o decoloración de la uña) fueron poco frecuentes (2%). El edema se informó en el 21% de todos los pacientes (17% de las personas sin edema de referencia), y sólo el 1% tuvo edema severo y ninguno de estos pacientes requirió la interrupción del tratamiento. El edema se observó en el 5% de todos los cursos para los pacientes con línea de base normal y no aumentó con el tiempo en el estudio.

Se han reportado casos de anomalías de la piel relacionadas con la radiación de reiterada como erupción maculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

También se han reportado casos de conjuntivitis, aumento de lagrimeo, anorexia, estado confusional, fotsipsia, flotadores visuales, vértigo, y el aumento de creatinina en sangre.

SOBREDOSIS

No hay antídoto conocido para la sobredosis con Paclitaxel. Las complicaciones primarias previstas en caso de una sobredosis consistirían en la supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACION

Conservar a temperaturas inferiores a 25°C

PRESENTACION

TAXOCRIS 30:

Caja x 1, 3 y 5 frascos ampolla

TAXOCRIS 100:

Caja x 1, 3 y 5 frascos ampolla.

TAXOCRIS 150:

Caja x 1, 3 y 5 frascos-ampolla.

TAXOCRIS 300:

Caja x 1 frasco ampolla y 1 set de infusión, 3 frascos ampollas y 3 sets de infusión y 5 frascos ampollas y 5 sets de infusión, siendo esta última para uso exclusivo en Hospitales.

“Este medicamento debe expendirse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta.”

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.”

“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 44.810



Absolutamente Confiable

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina

Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone. Farmacéutico.

Elaboración: General Villegas 1320/1520, San Justo,

Prov. de Buenos Aires, Argentina

000000-R

TAXOCRIS® 30 / 100 / 150 / 300

PACLITAXEL 30,0 mg/5,0 mL; 100,0 mg/16,7 mL;

150,0 mg/25,0 mL; 300,0 mg/50,0 mL



Absolutamente Confiable

Solución Inyectable

Vía Intravenosa

Industria Argentina - Venta bajo receta archivada

ADVERTENCIA

TAXOCRIS (Paclitaxel) debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer. El manejo adecuado de las complicaciones es posible sólo cuando se encuentran disponibles servicios de diagnóstico y tratamiento.

Se han observado casos de anafilaxia y reacciones graves de hipersensibilidad, caracterizadas por disnea e hipotensión que requieren tratamiento, angioedema y urticaria generalizada. Reacciones fatales han ocurrido en pacientes a pesar de la premedicación. Todos los pacientes deben recibir un tratamiento previo con corticosteroides, difenhidramina y antagonistas H2. Los pacientes que experimentan reacciones graves de hipersensibilidad a Paclitaxel no deben volver a ser tratados con el fármaco.

La terapia con TAXOCRIS no debe ser administrada a pacientes con tumores sólidos que presentan recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm3 y no se debe administrar a pacientes con sarcoma de Kaposi asociado al SIDA, si el recuento basal de neutrófilos es inferior a 1000 células/mm3. Con el fin de vigilar la incidencia de depresión de la médula ósea, principalmente neutropenia, que puede ser grave y causar infección, se recomienda realizar monitoreos frecuentes de los recuentos de células en sangre periférica en todos los pacientes que reciben TAXOCRIS.

FORMULA CUALICUANTITATIVA

TAXOCRIS 30 mg/ 5 mL

Cada frasco-ampolla de 5 mL contiene:

Paclitaxel..... 30,0 mg
Aceite de castor Polioxiethylado 2,37 g, Ácido cítrico anhidro 5,75 mg, Alcohol etílico 5,0 ml

TAXOCRIS 100 mg/ 16,7 ml

Cada frasco-ampolla de 16,7 ml contiene:

Paclitaxel..... 100,0 mg
Aceite de castor Polioxiethylado 7,93 g, Ácido cítrico anhidro 19,20 mg, Alcohol etílico 16,7ml.

TAXOCRIS 150 mg/ 25,0 mL

Cada frasco-ampolla de 25,0 mL contiene:

Paclitaxel..... 150,0 mg
Aceite de castor Polioxiethylado 11,87 g, Ácido cítrico anhidro 28,75 mg, Alcohol etílico 25,0 ml

TAXOCRIS 300 mg/ 50 mL

Cada frasco-ampolla de 50,0 ml contiene:

Paclitaxel..... 300,0 mg
Aceite de castor Polioxiethylado 23,74 g, Ácido cítrico anhidro 57,5 mg, Alcohol etílico 50ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico perteneciente al grupo de los taxanos.

INDICACIONES

TAXOCRIS está indicado como terapia de primera línea y subsiguiente en el tratamiento de carcinoma avanzado de ovario. Como terapia de primera línea, se indica el tratamiento de Paclitaxel en combinación con cisplatino. Así mismo, TAXOCRIS está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama de nódulo positivo, administrado de forma secuencial a la quimioterapia estándar con doxorubicina.

TAXOCRIS está indicado para el tratamiento del cáncer de mama luego de que hubiera fracasado la quimioterapia combinada para enfermedad metastásica o recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina, al menos que esté clínicamente contraindicada.

TAXOCRIS, en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas en pacientes que no son candidatos a cirugía potencialmente curativa y/o radioterapia.

TAXOCRIS está indicado para el tratamiento de segunda línea del sarcoma de Kaposi asociado al SIDA.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacodinamia:

Paclitaxel es un agente antimicrotubular que promueve el ensamblaje de los microtúbulos de dímeros de tubulina y estabilizándolos, impidiendo de esta manera la despolimerización. Esta estabilidad resulta de la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Además, Paclitaxel induce matrices anormales o "paquetes" de microtúbulos durante todo el ciclo celular y múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

Farmacocinética:

Tras la administración intravenosa de Paclitaxel, las concentraciones plasmáticas disminuyen de manera bifásica.

Según estudios *in vitro* publicados, realizados con microsomas hepáticos

humanos y cortes de tejido, demostraron que paclitaxel es metabolizado principalmente por medio de la isoenzima CYP2C8 del citocromo P450, dando como metabolito principal 6a-hidroxiopaclitaxel y dos metabolitos menores, 3'-p-hidroxiopaclitaxel y 6a,3'-p-dihidroxiopaclitaxel, a través de la isoenzima CYP3A4.

In-vitro, el metabolismo de paclitaxel en 6a-hidroxiopaclitaxel logró inhibirse por medio de una serie de agentes (ketoconazol, verapamilo, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, tienopósido, etopósido y vincristina), pero las concentraciones utilizadas fueron mayores que las que se encuentran *in vivo* después de la administración de dosis terapéuticas normales.

La testosterona, el 17a-etinil estradiol, el ácido retinoico y la quercetina, un inhibidor específico de la isoenzima CYP2C8, también inhibieron la formación de 6a-hidroxiopaclitaxel *in vitro*. La farmacocinética de paclitaxel también puede verse alterada *in vivo* como resultado de interacciones con compuestos que son sustratos, inductores o inhibidores de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4.

Según estudios publicados los parámetros farmacocinéticos de Paclitaxel después de las infusiones de 3 a 24 horas a dosis de 135 y 175 mg / m² fueron determinados en pacientes con cáncer de ovario. En base a los resultados que se obtuvieron en dicho estudio, se pudo observar que con la infusión de 24 horas de Paclitaxel se produjo un aumento del 30% de la dosis (135 mg / m² frente a 175 mg / m²), aumentó la C_{max}. en un 87%, mientras que el AUC_(0-∞) se mantuvo proporcional. Sin embargo, con una infusión de 3 horas, para un aumento del 30% de la dosis, la C_{max}. y el AUC_(0-∞) se incrementaron en un 68% y 89%, respectivamente. El volumen de distribución aparente medio en estado estable, con la infusión de 24 horas de Paclitaxel, varió desde 227 hasta 688 l/m².

En trabajos publicados de estudios *in vitro* de unión a proteínas séricas, donde se utilizó concentraciones de Paclitaxel que iban desde 0,1 a 50 mg / mL, se observó que entre el 89-98% del fármaco se unía a dichas proteínas. Paralelamente se vio que la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectó la unión de paclitaxel a proteínas.

El efecto de la disfunción renal en la eliminación de paclitaxel no ha sido investigado.

Posibles interacciones de paclitaxel con medicamentos administrados de forma concomitante no se han investigado formalmente.

La farmacocinética de Paclitaxel, también fue evaluada en pacientes adultos con cáncer que recibieron dosis únicas de 15 a 135 mg/m² administradas en infusiones de 1 hora (n = 15) ó 30 a 275 mg/m² administradas en infusiones de 24 horas (n = 54). Los valores de clearance corporal total y del volumen de distribución fueron consistentes.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Nota: El contacto del concentrado sin diluir con equipos de PVC plastificado o dispositivos utilizados para preparar las soluciones para infusión no es recomendable. Con el fin de reducir al mínimo la exposición del paciente al plastificante DEHP [di-(2-etilhexil) ftalato], que puede ser lixiviado de las bolsas de perfusión de PVC o de sets, las soluciones diluidas de Paclitaxel deben ser almacenadas en botellas (de vidrio, polipropileno) o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefinas) y administrado a través de equipos de administración de polietileno.

Todos los pacientes deben ser premedicados antes de la administración de Paclitaxel, con el fin de evitar reacciones graves de hipersensibilidad. La premedicación puede consistir en Dexametasona 20 mg por vía oral administrados aproximadamente 12 y 6 horas antes de Paclitaxel, Difenhidramina (o su equivalente) 50 mg IV 30 a 60 minutos antes de Paclitaxel, y Cimetidina (300 mg) o Ranitidina (50 mg) IV 30 a 60 minutos antes de Paclitaxel.

Para los pacientes con carcinoma de ovario, los regímenes recomendados son los siguientes:

- Para los pacientes no tratados previamente con carcinoma de ovario, uno de los regímenes recomendados es la administración cada 3 semanas. Al seleccionar el régimen apropiado, las diferencias en la toxicidad deben ser consideradas
 - TAXOCRIS administrado por vía intravenosa durante 3 horas a una dosis de 175 mg/m² seguido de cisplatino en dosis de 75 mg / m², o
 - TAXOCRIS administra por vía intravenosa durante 24 horas a una dosis de 135 mg/m² seguido de cisplatino en dosis de 75 mg / m².
- En pacientes tratados previamente con quimioterapia para el carcinoma de ovario, Paclitaxel se ha utilizado en varias dosis y pautas, sin embargo, el régimen óptimo no está claro. La pauta recomendada es 135 mg / m² a 175 mg / m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas.

Para los pacientes con carcinoma de mama, los regímenes recomendados son los siguientes

- Para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos, el régimen recomendado es TAXOCRIS, a una dosis de 175 mg / m² por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas durante 4 cursos administrados de forma secuencial a la Doxorubicina en quimioterapia de combinación. El ensayo clínico utiliza cuatro cursos de Doxorubicina y Ciclofosfamida
- Después del fracaso de la quimioterapia inicial para la enfermedad metastásica o recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante, TAXOCRIS a una dosis de 175 mg / m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas ha demostrado ser eficaz.

Para los pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas, el régimen recomendado, teniendo en cuenta cada 3 semanas, es TAXOCRIS administrado por vía intravenosa durante 24 horas a una dosis de 135 mg/m² seguido de cisplatino, 75 mg / m².

Para el tratamiento de segunda línea de los pacientes con sarcoma de Kaposi asociado al SIDA, se recomienda que TAXOCRIS sea administrado en dosis de 135 mg / m² por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas o en dosis de 100 mg / m² por vía intravenosa durante 3 horas cada 2 semanas (intensidad de la dosis 45 -50 mg/m²/semana).

Sobre la base de la inmunosupresión en los pacientes con enfermedad

