Paclitaxel
Delta Farma

SIDUS DELTA FARMA

Paclitaxel
30, 100, 150 y 300 mg
(Concentración: 6 mg/ml)

Inyectable vía intravenoso concentrado para infusión

COMPOSICION CUALICUANTITATIVA: PACLITAXEL DELTA FARMA 30 mg. Inyectable. Cada frasco ampolla de PACLITAXEL DELTA FARMA 30 mg. contiene: PACLITAXEL 30 mg, Ácido cítrico anhidro 10 mg, Aceite de castor polioxietilado 2635 mg, Alcohol deshidratado c.s.p. 5 ml, Alcohol, 39,5% /V.
PACLITAXEL DELTA FARMA 100 mg. Inyectable. Cada frasco ampolla de PACLITAXEL DELTA FARMA 100 mg. contiene: PACLITAXEL 100 mg, Ácido cítrico anhidro 33,3 mg, Aceite de castor polioxietilado 8783 mg, Alcohol deshidratado c.s.p. 17 ml, Alcohol, 39,5% /V.
PACLITAXEL DELTA FARMA 150 mg. Inyectable. Cada frasco ampolla de PACLITAXEL DELTA FARMA 150 mg. contiene: PACLITAXEL 150 mg, Ácido cítrico anhidro 50 mg, Aceite de castor polioxietilado 13175 mg, Alcohol deshidratado c.s.p. 25 mi, Alcohol, 39,5% /V.
PACLITAXEL DELTA FARMA 300 mg. Inyectable. Cada frasco ampolla de PACLITAXEL DELTA FARMA 300 mg. contiene: PACLITAXEL 300 mg, Ácido cítrico anhidro 100 mg, Aceite de castpr polioxietilado 26350 mg, Alcohol deshidratado c.s.p. 50 ml, Alcohol, 39,5% /V.

ACCION TERAPEUTICA: Antineoplásico. Código ATC: L01C D01

INDICACIONES: ***Cáncer de mama:*** Tratamiento del cáncer de mama precoz, después de la extracción quirúrgica del tumor primario, siguiendo el tratamiento con antraciclinas y ciclofosfamidas como un tratamiento adicional.
Como primer tratamiento para el cáncer de mama avanzado o diseminado, combinado con antraciclinas o con trastuzumab para los pacientes en que no es adecuado el tratamiento con antraciclinas y en los que las células cancerosas tienen sobreexpresión de HER-2. Como tratamiento de segunda línea en pacientes que no han respondido a los tratamientos estándar con antraciclinas, o en los que no debe usarse este tratamiento.
Cáncer de Ovario: Como primer tratamiento del cáncer de ovario avanzado o en pacientes con un tumor residual > a 1 cm, tras cirugía inicial, en combinación con cisplatino.
Cáncer de Pulmón: Cáncer de pulmón no microcítico avanzado en cualquier combinación con cisplatino, cuando no son adecuadas la cirugía y/o la radioterapia.
Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA: En pacientes en los que haya fracasado un tratamiento de antraciclina liposomal previo.

ACCION FARMACOLOGICA: ***Farmacodinamia:*** El paclitaxel es un agente antimicrotúbulo. 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, fenómeno esencial de las funciones vitales de las células en el curso de la interfase y la mitosis. 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.
Farmacocinetica: La farmacocinética de paclitaxel ha sido evaluada en pacientes cancerosos adultos que recibieron un amplio rango de dosis en infusiones cuya duración varió desde 3 a 24 horas. Después de la administración intravenosa de paclitaxel, la concentración plasmática cae en forma bifásica La rápida declinación inicial representa la distribución en el comportamiento periférico y una metabolización de la droga. La fase posterior se debe en parte a una afluencia lenta de la droga desde el comportamiento periférico. Se estima que la vida media del paclitaxel estaría ente 5,3 y 17,4 horas. El clearance corporal varía entre 5,8 y 16,3 llh/mm2. El volumen promedio de distribución al estado de equilibrio se encontraría entre 42 y 162 llh/mm2, que confirma la importancia de la difusión extravascular y la fijación tisular de la droga. Se demostró que en promedio la unión con proteínas plasmáticas es de aproximadamente 89%. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona y difenhidramina no afecta esta unión. Las concentraciones plasmáticas máximas son proporcionales a las dosis recibidas. No hay evidencia de acumulación de paclitaxel en tratamientos múltiples. La eliminación urinaria en forma no modificada se encuentra entre el 1,9 y 12,7% de la dosis recibida lo que indica una importante clearance renal. Se admite la existencia de una metabolización hepática extensa. Los principales metabolitos son los hidroxilados que se han aislado en la bilis. El metabolismo hepático y el clearance biliar pueden ser el principal mecanismo para la depuración de Paclitaxel. El efecto de la disfunción hepática o renal sobre la disposición del fármaco aún no ha sido investigada. Se ha encontrado que el clearance de Paclitaxel no fue afectado por el tratamiento previo con cimetidina.
POSOLOGIA I DOSIFICACION MODO DE ADMINISTRACION - POSOLOGIA: La dosis recomendada es de 175 mg/mm2 administrada por infusión intravenosa en tres horas cada tres semanas. PACLITAXEL DELTA FARMA no debe administrarse hasta que el recuento de neutrófilos sea de por lo menos 1.500 células/mm3 y el de plaquetas de 100.000 células/mm3. En pacientes que en la primera administración hayan experimentado una neutropenia de menos de 500 células por mm3 o una neuropatía periférica severa deberá recibir en los tratamientos posteriores dosis menores en un 20%.

MODO DE ADMINISTRACION: PREPARACION DEL PACIENTE: Todos los pacientes que deban ser tratados con PACLITAXEL DELTA FARMA deberán ser premeditados para evitar reacciones de hipersensibilidad severa La premedicación puede consistir en 20 mg. de dexametasona por vía oral 12 y 6 horas antes de recibir el fármaco, 50mg. de difenhidramina (o equivalente) por vía endovenosa de 30 a 60 minutos antes de recibir el fármaco y 50 mg. de ranitidina 300 mg. de cimetidina por vía endovenosa de 30 a 60 minutos antes de recibir el fármaco.

PREPARACION PARA LA ADMINISTRACION: La solución concentrada de PACLITAXEL DELTA FARMA contenida en cada frasco ampolla deberá diluirse antes de la infusión. Para la dilución podrán utilizarse las siguientes soluciones: 'Solución de cloruro de sodio al 0,9%. 'Solución de dextrosa 5% 'Solución de dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9%. 'Solución de dextrosa al 5% en solución Ringer. En todos los casos se deberá obtener soluciones finales de paclitaxel de 0,3 a 1,2 mg/ml (30 mg. de paclitaxel en 100 a 25 ml. de solución respectivamente). Antes de su administración las soluciones obtenidas deberán ser inspeccionadas visualmente para detectar partículas o cambios de color. Después de la preparación la solución puede presentar una turbidez atribuible al vehículo de la formulación.

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE LA PREPARACION: PACLITAXEL DELTA FARMA es un producto antiblástico citotóxico y como tal debe ser manipulado con precaución. Se recomienda el uso de guantes de goma durante toda la manipulación. Si la solución de PACLITAXEL DELTA FARMA accidentalmente toma contacto con la piel la zona debe ser inmediatamente lavada con agua y jabón. Si el contacto accidental es con membranas mucosas las mismas deben ser enjuagadas con abundante agua Debe evitarse el contacto con PACLITAXEL DELTA FARMA con equipos de cloruro de polivinilo (PVC) con el objeto de evitar que el plastificador DEHP (di- [2-etilhexil] ftalato) de la PVC se desprenda y se ponga en contacto con el paciente. Para evitar el contacto del paciente con el mencionado plastificador la solución de PACLITAXEL DELTA FARMA, una vez diluida debe guardarse en recipientes de vidrio o polipropileno. Para la administración de la infusión la línea utilizada debe ser de polietileno provista de un filtro con membrana no mayor de 0,22 micrones. ***Estabilidad:*** La solución concentrada de PACLITAXEL DELTA FARMA en su envase original es estable hasta la fecha de vencimiento mantenida en heladera, entre 2°C y 8°C. La solución diluída de a forma indicada es física y químicamente estable por un lapso no mayor de 27 horas mantenida a temperatura ambiente no mayor de 25°C y en condiciones de iluminación normal. ***Personas de edad avanzada:*** PACLITAXEL DELTA FARMA deberá utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. ***Uso en pediatría:*** La seguridad y eficiencia en niños no ha sido establecida. ***Insuficiencia renal y/o hepática:*** En pacientes con insuficiencia renal o hepática se deberá utilizar PACLITAXEL DELTA FARMA con precaución.

CONTRAINDICACIONES: El tratamiento con PACLITAXEL DELTA FARMA está contraindicado en los pacientes con historia de una severa hipersensibilidad al Paclitaxel o a otros compuestos formulados con aceite de castor polioxietilado. No debe ser administrado en pacientes con neutropenia menor de 1500 células/mm3. En pacientes con mielosupresión inducida por tratamientos quimioterápicos o radioterápicos precedentes. En pacientes que sean mujeres embarazadas o en período de lactancia

ADVERTENCIAS: PACLITAXEL DELTA FARMA debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de quimioterapia oncológica. Durante el tratamiento deben realizarse frecuentes controles del cuadro sanguíneo. PACLITAXEL DELTA FARMA deberá ser administrado diluído en infusión intravenosa Los pacientes deberán ser pretratados como se indicó en forma de administración. En casos de pacientes que presenten reacciones de severa hipersensibilidad la infusión del PACLITAXEL DELTA FARMA deberá ser discontinuada inmediatamente ya esos pacientes no deberá administrarse Paclitaxel nuevamente. Reacciones menores de hipersensibilidad como rubor, rash no requieren la interrupción de la terapia. La supresión del funcionamiento de la médula ósea, neutropenia primaria, es la principal toxicidad limitante de la dosis. En pacientes que hayan presentado una severa neutropenia las dosis subsiguientes serán reducidas en un 20%. Esta reducción de la dosis también es necesario en pacientes que desarrollan neuropatía severa después de la primera administración. En raras ocasiones se reportaron anomalías graves en la conducción cardíaca, de ocurrir las administraciones subsiguientes se efectuarán bajo monitoreo cardíaco continuo, Se recomienda el monitoreo frecuente de los signos vitales, especialmente durante la primera hora de infusión.

PRECAUCIONES: Durante la administración de Paclitaxel se ha observado hipotensión y bradicardia, pero generalmente este cuadro no requiere tratamiento. Se recomienda un monitoreo frecuente de los signos vitales, en especial durante la primera hora de la infusión. Es frecuente la ocurrencia de neuropatía periférica, en general no desarrolla una sintomatología grave, en estos casos se recomienda una disminución del 20% de la dosis en tratamientos subsecuentes. Si bien no existen evidencias que la toxicidad del Paclitaxel aumente en pacientes con disfunción hepática moderada, no hay datos

conocidos para los casos de pacientes con colestasis severa. Considerando que el hígado juega un papel importante en el metabolismo del Paclitaxel debe considerarse rigurosamente el riesgo beneficio cuando deba administrarse Paclitaxel a pacientes con daño hepático severo.
Pruebas de laboratorio: Durante la administración de PACLITAXEL DELTA FARMA pueden obtener valores alterados en los siguientes tests de laboratorio: • Determinación de fosfatasa alcalina. • Determinación de aspartate aminitransferasa. • Bilirrubina. • Triglicéridos. En base a la significancia clínica se requiere previo a la iniciación del tratamiento con PACLITAXEL DELTA FARMA Inyectable la observación del paciente y el monitoreo posterior de los siguientes parámetros: Recuento de la fórmula sanguínea. Monitoreo de los signos vitales.
Interacciones debidas al empleo de otras sustancias: En estudios realizados se ha encontrado que usando dosis escalares de Paclitaxel (110-200 mg/m2) y Cispplatino (59 a 75 mg/m2) dados como una infusión secuencial, la mielosupresión fue más marcada cuando se administró Paclitaxel después de Cisplatino que procediendo con la alternativa inversa, Cisplafino antes que Paclitaxel. Los estudios farmacocinéticos demostraron una disminución en el clearance del Paclitaxel de aproximadamente 33% cuando se la administra después del Cisplatino. Basados en datos in vitro existe la posibilidad de que la administración concomitante de Paclitaxel y ketoconazol produzca una inhibición del metabolismo del Pacflaxel. Por lo cual debe tenerse precaución cuando se administre Paclitaxel en pacientes que reciben ketoconazol. ***Carcinogenesis, mutagenesis y trastornos de la fertilidad:*** El potencial carcinogénico de Paclitaxel no fue estudiado. En estudios efectuados en mamíferos, Paclitaxel demostró ser mutagénico tanto in vitro como en vivo. En ratas se demostró que disminuye la fertilidad y el número de implantaciones así como la cantidad de fetos vivos. La toxicidad embriofetal también fue demostrada en conejos.
Embarazo: Paclitaxel puede provocar daño fetal si se la administra a humanos durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para que eviten el embarazo durante el tratamiento. De producirse el embarazo la paciente debe ser informada de los potenciales riesgos. ***Trabajo de parto y alumbramiento:*** No se conoce el efecto de Paclitaxel durante el trabajo de parto y alumbramiento. ***Excreción de los principios activos y/o sus metabolitos en la leche materna:*** No se conoce si el Paclitaxel se excreta por leche humana Al no existir pruebas concluyentes y en consideración que existe el riesgo de que el fármaco pasen a la leche materna siendo un serio riesgo potencial para el niño, no debe administrarse durante la lactancia Por lo tanto pacientes que deban recibir el fármaco no deberán dar de lactar durante el tratamiento. ***Empleo en pediatria:*** No se dispone de información respecto a la seguridad y eficacia del uso de Paclitaxel en pediatría. ***Empleo en ancianos:*** En los pacientes ancianos se recomienda administrar el producto con precaución, partiendo de dosis más reducidas y con un monitoreo permanente hasta adquirir una experiencia más profunda. ***Empleo en insuficiencia hepática y renal:*** En consideración que existe una experiencia limitada en estos casos y que el metabolismo de la droga puede ser alterado en el caso de insuficiencia hepática y la excreción puede ser alterada, se deberá considerar el riesgo beneficio para administrar la droga en estos pacientes.

REACCIONES ADVERSAS: Las principales manifestaciones adversas debidas a la administración de Paclitaxel son: mielosupresión y neuropatía periférica. Se ha comprobado que comparando programas de infusión de 24 horas y de 3 horas los casos de neutropenia fueron menos comunes que cuando se ha seguido un régimen de infusión de 24 horas. La neutropenia en general fue rápidamente reversible y no se agravó con la exposición acumulada. La frecuencia de los síntomas neurológicos se incrementó con la repetición de las aplicaciones.
Hematológicas: La inhibición medular es la toxicidad dosis limitante. La neutropenia es frecuente (90%) y a veces severa. Una severa neutropenia menor de 500 cel./mm3 se presenta en aproximadamente el 27% de los pacientes. La aplicación previa de radioterapia no incrementa la frecuencia o severidad de los casos de neutropenia La neutropenia no parece ser afectada por la duración del tratamiento o las exposiciones acumuladas. Se han reportado cuadros infecciosos en un aproximadamente 35%, predominando las infecciones del tracto urinario, respiratorio superior y la sepsis. La trombocitopenia es menos frecuente que la neutropenia, pero puede ser severa. Se han reportado recuento de plaquetas por debajo de las 100.000 cell/m3 y 50.000 cell/m3. El descenso máximo se presenta entre los días 8 y 9 después de la administración de Paclitaxel. Se han reportado episodios hemorrágicos en el 9% de pacientes tratados, que no requieren transfusión de plaquetas. La anemia ocurre regularmente en casi todos los pacientes y en algunos casos puede ser severa (Hd menor que 8g/dl). La incidencia y severidad de la anemia fue relacionada con el estado de la línea base de la hemoglobina. En estos casos se requiere el tratamiento correspondiente. Repetidas exposiciones a Paclitaxel aparentemente aumentan el grado de severidad de la anemia. ***Hipersensibilidad:*** Aun con la premedicación indicada se han reportado casos de hipersensibilidad al Paclitaxel. Estas reacciones generalmente se presentan en los cursos tempranos del tratamiento y dentro de la primera hora de infusión no dependiendo de la dosis. Las manifestaciones más frecuentes fueron disnea, rubor, dolor torácico, taquicardia, hipotensión. Estos electos requieren el tratamiento adecuado o la interrupción de la infusión. La mayoría de las reacciones fueron de menor significación como rubor, rash e hipotensión que no requieren interrupción del tratamiento. Los pacientes que han tenido una reacción severa de hipersensibilidad no deberán ser expuestos a un nuevo tratamiento de Paclitaxel. ***Cardiovasculares:*** Se ha reportado que durante la infusión de Paclitaxel en aproximadamente un 24% de los pacientes se produce hipotensión y en un 4% braquicardia Braquicardia e hipotensión no se presentan usualmente durante el mismo curso y la mayoría de los episodios fueron asintomáticos y usualmente no requieren tratamiento. Casos severos de hipertensión, trombosis venosas y taquicardia no son frecuentes y de los casos reportados no se requirió la discontinuación del tratamiento. Se ha reportado que el trece por ciento de pacientes con un electrocardiograma normal al iniciar el tratamiento desarrollan un trazado anormal durante el mismo. Las anormalidades fueron no específicas corno repolarizadón, taquicardia sinusal y latidos prematuros que no se relacionan claramente con la administración de paclitaxel. Estas alteraciones del electrocardiograma fueron de poca o ninguna significación clínica. ***Neurológicas:*** La neuropatía periférica es dosis dependiente con 50% de los pacientes asintomáticos en la línea de base que experimentaron síntomas durante el tratamiento, en el 4% de los pacientes los síntomas fueron severos a las dosis recomendadas. Síntomas neurológicos pueden presentarse siguiendo el primer curso y la frecuencia de los síntomas pueden aumentar con el incremento a las exposiciones con Paclitaxel. Neuropatías preexistentes resultantes de tratamientos previos no constituyen una contraindicación para el tratamiento con paclitaxel. En casos raros los trastornos neurológicos pueden incluir crisis de gran mal y encefalopatías. Los síntomas sensoriales usualmente mejoran o se resolvieron después de varios meses de la discontinuación del fármaco. ***Hepáticas:*** En pacientes con función hepática normal previa, el tratamiento con Paclitaxel induce a la elevación de la bilirrubina, el aumento de la fosfatasa alcalina y elevación de la SAGOT Raramente se reportaron casos fatales por encelofalopatía hepática o necrosis hepática. ***Artralgia/Mialgia:*** Estos efectos consisten usualmente en dolor localizado en articulaciones y masas musculares de brazos y piernas. En el caso de pacientes tratados con Paclitaxel se presentan en un 54% aproximadamente de los casos tratados. Los síntomas son transitorios y se presentan a los 2 a 3 días después de la administración de Paclitaxel, son de carácter transitorio y se remiten espontáneamente a los pocos días. ***Reacciones en el sitio de la inyección:*** La infusión endovenosa de Paclitaxel puede producir flebitis. La extravasación durante la infusión ocasiona edema, dolor eritema, e induración y ocasionalmente puede causar celulitis. Hasta el momento no se conoce un tratamiento específico para las reacciones de extravasación. ***Otros efectos secundarios:*** La alopecia se presenta en casi todos los pacientes tratados con Paclitaxel. Se han observado cambios moderados en la piel y las uñas. Se han observado efectos gastrointestinales moderados con frecuencia como vómitos, diarrea y mucositis en las dosis recomendadas.
Con menor frecuencia se han reportado casos de perforación/obstrucción intestinal y colitis isquémica. No se han observado efectos adversos claramente influenciados por la edad por lo que se recomienda precaución con pacientes de edad avanzada y además no se ha establecido la seguridad para el tratamiento en pediatría.

SOBREDOSIFICACION: No se conoce antídoto para la sobredosis de paclitaxel. Las manifestaciones primarias de la sobredosificación consistirían en la supresión de la médula ósea, neuropatía periférica y mucositis. El tratamiento en caso de sobredosis consiste en el tratamiento riguroso indicado a pacientes con los síntomas mencionados.
EN EL CASO DE SOBREDOSIS CONSULTAR CON EL MEDICO Y/O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INTOXICACIONES: TE.: 4962-22470 4962-6666.

PRESENTACIONES:
PACLITAXEL DELTA FARMA PACLITAXEL 30 mg Inyectable:
Envases conteniendo un frasco/ampolla.
PACLITAXEL DELTA FARMA PACLITAXEL 100 mg Inyectable:
Envases conteniendo un frasco/ampolla.
PACLITAXEL DELTA FARMA PACLITAXEL 150 mg Inyectable:
Envases conteniendo un frasco/ampolla.
PACLITAXEL DELTA FARMA PACLITAXEL 300 mg Inyectable:
Envases conteniendo un frasco/ampolla.

CONSERVESE EN HELADERA, ENTRE 2°C y 8°C AL ABRIGO DE LA LUZ. REFRIGERANDO EL PRODUCTO PUEDE PRESENTAR TURBIDEZ, DEBIDO A SUS COMPONENTES, QUE DESAPARECERA A TEMPERATURA AMBIENTE ANTES DE LA APLICACION DEL MISMO. EL CONGELAMIENTO NO AFECTA DE MANERA ADVERSA AL PRODUCTO. MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SIDUS S.A.
Adm.: Av. Dardo Rocha 944, Martínez, Provincia de Bs. As., República Argentina
Director Técnico: Néstor J. Tessore, Farmacéutico.
Elab. en: Lab IMA: Palpa 2870/8 CABA, Lab KEMEX: Nazarre 3446, CABA.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Cert.: Nº: 47179
Representante en Uruguay: **Milefar S.A.**
Lab. Nº 435 Dirección: Constituyente 1467, Of. 708, Montevideo, Uruguay.
E-mail: marketing@ropharmauruguay.com, DT: Q.F. María Cristina Ramponi
Paclitaxel 30 mg Reg., M.S.P.: 37798
Paclitaxel 100 mg Reg., M.S.P.: 37797
Paclitaxel 150 mg Reg., M.S.P.: 37796
Paclitaxel 300 mg Reg., M.S.P.: 38094
Condición de Venta Aprobada:
En Argentina: Venta Bajo Receta Archivada
En Uruguay: Venta Bajo Receta Profesional
Industria Argentina

153.225 0519