

**PACLITAXEL SERVYCAL**  
**PACLITAXEL 30, 100, 150 y 300 mg**

**Solución Inyectable**  
**concentrada para infusión i.v.**

**Venta bajo receta archivada -**

**Industria Argentina**

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

**PACLITAXEL SERVYCAL 30 mg. Inyectable.**

**Cada frasco ampolla de PACLITAXEL SERVYCAL de 30 mg. contiene:**

PAKLITAXEL 30 mg, Aceite de castor polioxietilado 2635 mg, Alcohol deshidratado c.s.p. 5 ml.

**PACLITAXEL SERVYCAL 100 mg. Inyectable.**

**Cada frasco ampolla de PACLITAXEL SERVYCAL de 100 mg. contiene:**

Paclitaxel 100 mg, Aceite de castor polioxietilado 8783 mg, Alcohol deshidratado c.s.p. 16,7 ml.

**PACLITAXEL SERVYCAL 150 mg. Inyectable.**

**Cada frasco ampolla de PACLITAXEL SERVYCAL de 150 mg. contiene:**

Paclitaxel 150 mg, Aceite de castor polioxietilado 13175 mg, Alcohol deshidratado c.s.p.25 ml.

**PACLITAXEL SERVYCAL 300 mg. Inyectable.**

**Cada frasco ampolla de PACLITAXEL SERVYCAL de 300 mg. contiene:**

Paclitaxel 300 mg, Aceite de castor polioxietilado 26350 mg, Alcohol deshidratado c.s.p.50 ml.

**ACCION TERAPEUTICA:**

Paclitaxel es un producto natural con actividad antitumoral .

**INDICACIONES:**

Paclitaxel Servycal está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de ovario o de mama después del fracaso de la terapia standard.

**ACCION FARMACOLOGICA:**

**Farmacodinamia:** el paclitaxel es un agente antimicrotúbulo. Promueve el ensamble de los microtúbulos de los dímeros de la tubulina, estabilizándolos previniendo su depolimerización. 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.

**Farmacocinética:** la farmacocinética del paclitaxel ha sido evaluada en pacientes cancerosos 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 compartimento periférico y una metabolización de la droga. La fase posterior se debe en parte a una afluencia lenta de la droga desde el compartimento periférico. Se estima que la vida media del paclitaxel estaría entre 5,3 y 17,4 horas. El clearance corporal varía entre 5,8 y 16,3 l/h/m<sup>2</sup>. El volumen promedio de distribución al estado de equilibrio se encontraría entre 42 y 162 l/m<sup>2</sup>, 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 de la forma no modificada se encuentra entre el 1,9 y 12,7% de la dosis recibida, lo cual indica un 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 del paclitaxel. El efecto de la disfunción del fármaco aún no ha sido investigada. Se ha encontrado que el clearance del paclitaxel no fue afectado por el tratamiento previo con cimetidina.

#### **POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION:**

La dosis recomendada es de 175 mg/m<sup>2</sup> administrada por infusión intravenosa durante tres horas cada tres semanas. El paclitaxel no debe administrarse hasta que el recuento de neutrófilos sea de por lo menos 1.500 células/mm<sup>3</sup> y el de plaquetas de 100.000 células/mm<sup>3</sup>. En pacientes que en la primera administración hayan experimentado una neutropenia de menos de 500 células por mm<sup>3</sup>, 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 deberán ser premedicados para evitar reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede consistir en 20 mg. de dexametasona por vía oral 6 a 12 horas antes de recibir el fármaco, 50 mg de difenhidramina o equivalente por vía endovenosa de 30 a 60 minutos antes de recibir el fármaco, y 50 mg de ranitidina ó 300 mg de cimetidina por vía endovenosa de 30 a 60 minutos antes de recibir el fármaco.

**Preparación para la administración:** la solución concentrada de Paclitaxel Servycal, 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 al 5 % y cloruro de sodio al 0,9 %; Solución de dextrosa al 5 % en solución Ringer. En todos los casos se deberán obtener soluciones finales de Paclitaxel de 0,3 a 1,2 mg/ml. (30 mg de paclitaxel en 100 ó 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 turbidez atribuible al vehículo de la formulación.

**PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE LA PREPARACIÓN:** El paclitaxel es un producto antitumoral 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 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 del PACLITAXEL con equipos de cloruro de polivinilo (PVC) con el objeto de evitar que el plastificador DEHP (di- [2-etilhexil] ftalato del 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, 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 Servycal en su envase original (sin abrir) es estable hasta su fecha de vencimiento si es conservado entre 2°C y 8°C y al abrigo de la luz.

Ni el congelamiento ni el enfriamiento afectan la estabilidad del producto. Conservado a las temperaturas indicadas, puede observarse la precipitación de algunos cristales del producto, lo cual produce en la solución un efecto de opalescencia. Esta condición es reversible mediante una leve agitación y permitiendo que el producto alcance la temperatura ambiente. Si la opalescencia no desaparece a temperatura ambiente, descartar el vial.

El Paclitaxel Servycal debe ser diluido antes de su infusión. Las soluciones preparadas para infusión son estables a temperatura ambiente (< 25°C) por no más de 24 horas.

**PERSONAS DE EDAD AVANZADA:**

El paclitaxel deberá utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

**USO EN PEDIATRIA:**

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

**INSUFICIENCIA RENAL Y/O HEPATICA:**

En pacientes con insuficiencia renal o hepática se deberá utilizar el paclitaxel con precaución.

**CONTRAINDICACIONES:**

El tratamiento con paclitaxel 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/mm<sup>3</sup>. En pacientes con mielosupresión inducida por tratamientos quimioterápicos o radioterápicos precedentes. En pacientes que sean mujeres embarazadas o en período de lactancia.

### **ADVERTENCIAS:**

El paclitaxel 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. El paclitaxel deberá ser administrado diluido en infusión intravenosa. Los pacientes deberán ser pretratados como se indicó en forma de administración. En caso de pacientes que presenten reacciones de severa hipersensibilidad la infusión con paclitaxel deberá ser discontinuada inmediatamente y a 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 necesaria en pacientes que desarrollan neuropatía severa después de la primera administración. En raras ocasiones se reportaron anomalías graves en la función 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 infusión. Es frecuente que ocurra una 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 en pacientes con daño hepático severo.

### **PRUEBAS DE LABORATORIO:**

Durante la administración de paclitaxel pueden obtenerse valores alterados en los siguientes tests de laboratorio:

- Determinación de fosfatasa alcalina.

- Determinación de aspartato aminotransferasa.
- Bilirrubina.
- Triglicéridos.

En base al significado clínico se requiere previo a la iniciación del tratamiento con paclitaxel Inyectable la observación del paciente y el monitoreo posterior de los siguientes parámetros:

- Recuento de la fórmula sanguínea.
- Monitoreo de los signos vitales.

#### **Interacciones debido al empleo de otras sustancias:**

En estudios realizados se ha encontrado que usando dosis escalares de paclitaxel (110-200 mg/m<sup>2</sup>) y Cisplatino (59 a 75 mg/m<sup>2</sup>) administrados mediante una infusión secuencial, la mielosupresión fue más marcada cuando se administró paclitaxel después de Cisplatino que procediendo con la alternativa inversa, Cisplatino antes que Paclitaxel.

Los estudios farmacocinéticos demostraron una disminución en el clearance del Paclitaxel de aproximadamente 33% cuando se lo administra después del Cisplatino. Basados en datos in vitro existe la posibilidad que la administración concomitante de paclitaxel y Ketoconazol produzca una inhibición del metabolismo del paclitaxel. 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 del Paclitaxel no fue estudiado. En estudios efectuados en mamíferos, el Paclitaxel demostró ser mutagénico tanto in vitro como in 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:**

El Paclitaxel puede provocar daño fetal si se lo 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 del 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 materna. Al no existir pruebas concluyentes y en consideración que existe el riesgo que el fármaco pase a la leche materna siendo un serio riesgo para el niño, no debe administrarse durante la lactancia. Por lo tanto pacientes que deban recibir el fármaco no deben amamantar durante el tratamiento.

#### **Empleo en pediatría:**

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 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 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 del paclitaxel son: mielosupresión y neuropatía periférica. Se han comprobado esquemas 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./mm<sup>3</sup> 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 aproximadamente el 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 recuentos de plaquetas por debajo de las 100.000 cel/mm<sup>3</sup> y 50.000 cel/mm<sup>3</sup>. El descenso máximo se presenta entre los días 8 y 9 después de la administración del 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 (Hb 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 al Paclitaxel aparentemente aumentan el grado de severidad de la anemia.

### **Hipersensibilidad:**

Aún 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 e, hipotensión. Estos efectos 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 con paclitaxel.

### **Cardiovasculares:**

Se ha reportado que durante la infusión con paclitaxel en aproximadamente un 24 % de los pacientes se produce hipotensión y en un 4% bradicardia. La bradicardia y la 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 hipotensión, trombosis venosas y taquicardia no son frecuentes, y de los casos reportados no se requirió la discontinuación del tratamiento. Se ha reportado que el 13 % de los pacientes con un electrocardiograma normal al iniciar el tratamiento desarrollan un trazado anormal durante el mismo. Las anomalías fueron no específicas como trastornos en la repolarización, taquicardia sinusal y latidos prematuros que no se relacionan claramente con la administración del paclitaxel. Estas alteraciones del electrocardiograma fueron de poca o ninguna significación clínica.

### **Neurológicas:**

La neuropatía periférica es dosis dependiente con un 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 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, al aumento de la fosfatasa alcalina y elevación de la GOT. Raramente se reportaron casos fatales por encefalopatía hepática o necrosis hepática.

### **Artralgias / mialgias:**

Estos efectos consisten usualmente en dolor localizado en articulaciones y masas musculares en 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 del 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 cual se recomienda precaución en 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:**

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez : Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel.: (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4801-5555.

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

**PRESENTACIONES:**

Paclitaxel Servycal 30 mg. Inyectable. Envase conteniendo 1 frasco-ampolla con el concentrado para infusión.

Paclitaxel Servycal 100 mg. Inyectable. Envase conteniendo 1 frasco-ampolla con el concentrado para infusión.

Paclitaxel Servycal 150 mg. Inyectable. Envase conteniendo 1 frasco-ampolla con el concentrado para infusión.

Paclitaxel Servycal 300 mg. Inyectable.: Envases conteniendo 1 frasco-ampolla con el concentrado para infusión.

**CONSERVESE ENTRE 2°C y 8° C (TEMPERATURA DE HELADERA) Y AL ABRIGO DE LA LUZ.**

**Ni el frizado, ni el refrigerado producen efectos adversos en la estabilidad del producto.**

**MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 50.071

Directora Técnica: Pamela C. Marcuzzi – Farmacéutica - Bioquímica.

**Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

**Servycal S.A.**

José Ingenieros 2489 -(B1636EPS) Olivos - Pcia. de Buenos Aires-Argentina

Tel/Fax.: (054-11) 4794-9382 – [www.servycal.com](http://www.servycal.com)

Elaborado en: Palpa 2870- Capital Federal