

**FARMACODIVULGACIÓN. Medicamentos nuevos de la Industria
Farmacéutica Cubana**

PACLITAXEL

Forma farmacéutica: bulbo.

Denominación común internacional: paclitaxel.

Composición: los bulbos contienen 6 mg de paclitaxel por mililitro. Contiene además alcohol y cremophor purificado EL (aceite de castor polioxietilado). Las presentaciones son 150 y 300 mg.

Categoría farmacológica: antineoplásico, agente citotóxico, inhibidores mitóticos, agente antimicrotúbulos, taxano.

Farmacocinética: se debe administrar por vía IV. Se distribuye ampliamente por todos los fluidos y tejidos corporales. El volumen de distribución puede ser afectado por la dosis y la duración de la infusión. Tiene escasa penetración en el sistema nervioso central. Su unión a proteínas plasmáticas es 89-98 %. Se metaboliza en 80-90 % en el hígado (hidroxilación) a través del citocromo P450 en sus isoformas CYP 3A y CYP 2C, con formación de derivados hidroxilados. Se elimina en su mayoría por la bilis (70-80 %) y menos de 10 % por la orina. Tiene un perfil de eliminación trifásico. La vida media de eliminación terminal es 18 h.

Indicaciones: adenocarcinoma de mama, ovario, cáncer de pulmón no células pequeñas, tumores de cabeza y cuello, cáncer de esófago, adenocarcinoma de primario desconocido y sarcoma de Kaposi. Tratamiento de segunda o tercera línea en tumores de células germinales y linfomas no Hodgkin.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida al paclitaxel o a otros fármacos formulados en cremophor EL (aceite de castor polioxietilado).

Uso en poblaciones especiales: ver información adicional en precauciones. LM: evitar, datos no disponibles. E: categoría de riesgo D. Adulto mayor: usar con cautela Adulto mayor: mayor riesgo de efectos adversos.

Precauciones: LM: no se conoce su excreción por la leche humana; no obstante, se recomienda suspender la lactancia materna durante la administración del fármaco. Carcinogenicidad: grupo de riesgo 3. Los equipos de infusión no pueden contener PVC. Utilizar filtro provisto de una membrana microporos menor o igual a 0,22 µm. Tiempo mínimo de infusión de 3 h. Cuando se administra paclitaxel con sales de platino, la secuencia recomendada es la administración de paclitaxel y luego las sales de platino. Se han reportado casos con reacciones de hipersensibilidad severas. La premedicación puede minimizar ese efecto, la recomendada es la combinación de un corticosteroide como la dexametasona e inhibidores de la histamina (anti-H1 como la difenhidramina y anti-H2 como la cimetidina o ranitidina). Durante el primer y el segundo ciclo de paclitaxel se

observará constantemente al paciente durante los primeros 15 min de la infusión, registrando las constantes vitales (temperatura, pulso, frecuencia respiratoria y tensión arterial) antes de la infusión y cada 15 min durante la primera hora. Puede ocurrir hipotensión relacionada con la infusión, bradicardia y/o hipertensión. En los ciclos siguientes solo se registran las constantes vitales basales y se observa al paciente durante los primeros 5 a 10 min de todos los ciclos. La formulación también contiene alcohol, por tanto, deben ser considerados sus efectos sobre el SNC. Debe ser realizado monitoreo cardíaco en pacientes que han presentado anomalías significativas de la conducción eléctrica cardíaca antes y durante el tratamiento con paclitaxel. La supresión medular es una de las toxicidades limitantes de la dosis (no administrar a pacientes cuyos recuentos neutrofilicos basales sean inferiores a 1 500 células/mm³ o menor que 1 000 células/mm³, en pacientes con sarcoma de Kaposi asociado con VIH). El paclitaxel no está recomendado en pacientes con severa disfunción hepática (empeora la mielotoxicidad). Puede ocurrir la neuropatía periférica, fundamentalmente en pacientes con neuropatías preexistentes o condiciones que lo favorezcan (diabetes mellitus). En pacientes ancianos deberán extremarse los cuidados, ya que se incrementan las toxicidades neurológicas y hematológicas.

Reacciones adversas: frecuentes: leucopenia con neutropenia (nadir entre 8 y 11 días). La mielosupresión está relacionada con la dosis, el esquema utilizado y según el ritmo de infusión (más alta incidencia con las dosis más altas, dosis más frecuentes y mayores tiempos de infusión). Anemia, trombocitopenia no severa, infecciones (solo fatales en 1 % que incluye sepsis, neumonía, peritonitis), sangramiento, necesidad de transfusiones de glóbulos rojos, reacciones de hipersensibilidad, la mayoría consideradas menores (enrojecimiento, rash, hipotensión, disnea, taquicardia e hipertensión), anomalías electrocardiográficas, neuropatía periférica que se incrementa con la dosis acumulativa, mialgia, artralgia, náuseas y vómitos moderados, diarrea, mucositis, estomatitis, alopecia y elevación transitoria de las enzimas hepáticas. Ocasionales: bradicardia, taquicardia, hipertensión, trombosis venosa, elevación transitoria de la bilirrubina, fiebre, neutropenia febril, disnea, necesidad de transfusión de plaquetas, cambios en la pigmentación y decoloración de las uñas. Raras: fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, ataxia, insuficiencia cardíaca, celulitis, conjuntivitis, deshidratación, encefalopatía hepática, necrosis hepática, trastornos visuales, neumonía intersticial, fibrosis pulmonar, embolismo pulmonar, neuropatía autonómica, obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica.

Interacciones: los inhibidores de la CYP2C8 (gemfibrozil, ketoconazol, montelukast y ritonavir) pueden incrementar la acción del paclitaxel. Los inhibidores de la CYP 3A4 (itraconazol, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinib, isoniazida, nefazodona, nicardipino, propofol, inhibidores de proteasa, quinidina, verapamilo) aumentan los niveles y efectos del paclitaxel. Este fármaco incrementa la toxicidad cardíaca de la doxorubicina, así como el tratamiento simultáneo con sales de platino puede aumentar las toxicidades hematológicas, fundamentalmente si estos son administrados antes que el paclitaxel. Los inductores de la CYP2C8 (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y secobarbital) pueden disminuir los niveles y el efecto del paclitaxel. Los inductores del CYP3A4 disminuyen los niveles del paclitaxel (aminoglutetimida, carbamazepina, nevirapine, nafcillina, fenobarbital, fenitoína y rifampicina). El paclitaxel puede disminuir los niveles séricos de la digoxina. La hierba de San Juan y la valeriana suelen disminuir los niveles del paclitaxel, mientras que la kava kava y el gotu kola aumentan los efectos sobre el SNC, fundamentalmente su depresión.

Posología: en adultos, la dosis usual es 175 mg/m² en infusión intravenosa de 3 h, cada 3 semanas o en infusión continua intravenosa de 24 h en dosis de

135 mg/m² cada 3 sem o en regímenes semanales a razón de 80 a 100 mg/m² en infusión IV de 3 h durante 8-12 ciclos. El especialista deberá realizar las modificaciones de la dosis del medicamento en relación con la toxicidad hematológica y hepática. Las modificaciones de la dosis del medicamento en relación con la toxicidad hematológica son las siguientes:

- En tumores sólidos, el tratamiento con paclitaxel no deberá ser repetido hasta que los recuentos de neutrófilos estén por encima de $1,5 \times 10^9$ células/L y el recuento de plaquetas esté por encima de 100×10^9 células/L. Deberá reducirse la dosis en 20 % para pacientes que experimentan neuropatía periférica o neutropenia severa (neutrófilos menor que $0,5 \times 10^9$ células/L por una sem o más). En estos casos deberá valorarse el uso de tratamiento de soporte que incluya factores estimulantes de colonias granulocíticas.

- En casos con VIH, no administrar si el recuento basal de neutrófilos es menor que $1,0 \times 10^9$ células/L. Las modificaciones adicionales incluyen: reducir la dosis de la dexametasona en la premedicación a 10 mg o reducir la dosis de paclitaxel en 20 % para pacientes que experimentan neuropatía periférica o neutropenia severa (neutrófilos menor que $0,5 \times 10^9$ células/L por una sem o más). En estos casos deberá utilizarse tratamiento de soporte, que incluya factores estimulantes de colonias granulocíticas.

Tratamiento de la sobredosis: aguda y efectos adversos graves los principales síntomas en caso de sobredosis están relacionados con la depresión de la médula ósea, toxicidad neurológica y la mucositis. En pacientes pediátricos, la sobredosis está relacionada con toxicidad aguda al etanol. Las medidas para contrarrestarlos son la suspensión del tratamiento e inicio precoz de medidas de soporte apropiadas de acuerdo con la toxicidad observada. No existe antídoto conocido.

Información básica al paciente: evitar las inmunizaciones, a no ser que el médico las apruebe. Mantener buena hidratación (no menor que 3 L/día) y nutrición adecuada. Evitar el contacto con personas que presenten algún signo de infección. Los pacientes deben ser informados que la mayoría de las toxicidades relacionadas con el paclitaxel son mielosupresión, toxicidad gastrointestinal y neurológica. Consultar con su médico de asistencia ante los síntomas siguientes: fiebre, náusea y vómitos severos, estomatitis, signos de infección local, dolor neurítico intenso o síntomas sugestivos de anemia. Se recomienda evitar el uso de paclitaxel durante el primer trimestre de embarazo, debido al potencial mutagénico y teratogénico. No se recomienda su uso durante el período de lactancia. Las mujeres en edad fértil deben evitar embarazos.

Nivel de distribución: uso exclusivo de hospitales.

Regulación a la prescripción: medicamento para el Programa Especial de Cáncer.

Clasificación VEN: medicamento especial.

Laboratorio productor: Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos