PROYECTO DE PROSPECTO

PACLITAXEL KEMX

PACLITAXEL 30, 100, 150 y 300 mg

SOLUCIÓN INYECTABLE – IV

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Paclitaxel Kemx 30 mg Solución Inyectable
Cada Frasco ampolla contiene:

Paclitaxel	30,0 mg
Aceite de Castor Polioxietilado	2,603 g
Alcohol Absoluto c.s.p	5,0 ml

Paclitaxel Kemx 100 mg Solución Inyectable
Cada Frasco ampolla contiene:

Paclitaxel	100,0 mg
Aceite de Castor Polioxietilado	8,783 g
Alcohol Absoluto c.s.p	16,7 ml

Paclitaxel Kemx 150 mg Solución Inyectable
Cada Frasco ampolla contiene:

Paclitaxel	150,0 mg
Aceite de Castor Polioxietilado	13,175 g
Alcohol Absoluto c.s.p	25,0 ml

Paclitaxel Kemx 300 mg Solución Inyectable
Cada Frasco ampolla contiene:

Paclitaxel	300,0 mg
Aceite de Castor Polioxietilado	26,35 g
Alcohol Absoluto c.s.p	50,0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antineoplásico

Clasificación ATC: L01CD01

Formula estructural y molecular:

$C_{47}H_{51}NO_{14}$

INDICACIONES

- Primera línea en el tratamiento de cáncer de ovario en combinación con platino.
- Segunda línea de cáncer de ovario.
- Primera línea de tratamiento en cáncer de mama avanzado o metastásico en combinación con trastuzumab, en pacientes que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica y que sean inmuno histoquímica en los cuales el tratamiento con antraciclinas no es conveniente.
- Segunda línea de cáncer de mama metastásico y en pacientes con ganglios recidivantes dentro de los 6 meses a la quimioterapia adyuvante (dentro de la terapia previa debe haberse incluido antraciclinas, salvo que estuviera contraindicado).
- Paclitaxel en combinación con Cisplatino está indicado en primera línea de tratamiento en cáncer de pulmón de no pequeñas.
- Segunda línea de tratamiento en sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA.
- Tratamiento adyuvante del cáncer de mama positivo, axilar positivos, administrado secuencialmente a una combinación de quimioterapia estándar con doxorubicina. Durante los estudios clínicos se observó un efecto favorable global sobre el pronóstico libre de enfermedad y la supervivencia del total de la población de pacientes con tumores receptor positivo y receptor negativo, pero el beneficio ha sido especialmente demostrado sólo la información disponible (promedio de seguimiento 30 meses) únicamente en la población con tumores con receptores de estrógenos y/o progesterona.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Paclitaxel es un novedoso agente antimicrotubular que promueve la unión de microtubulos de los dímeros de tubulina y los estabiliza frente a la depolimerización. Esta estabilidad dan como resultado la inhibición de la reorganización dinámica normal del plexo microtubular que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Además, el Paclitaxel induce formaciones anormales o "paquetes" de microtubulos a través del ciclo celular y múltiples ásteres de microtubulos durante la mitosis.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de Paclitaxel luego de 3 y 24 horas de infusión de Paclitaxel a dosis de 135 y 175 mg/m² fueron determinados en un estudio seleccionado al azar de fase III en pacientes con cáncer de ovario y se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 1: Tabla de parámetros farmacocinéticos

Dosis (mg/m²)	Duración de infusión (hs)	N (pacientes)	C_{max} (ng/ml)	AUC (ng.h/ml)	T medio (hs)	Cl_T (L/h/m²)
13	24	2	195	6300	52,7	21,7
175	3	4	365	993	15,7	23,8
135	3	7	2170	7952	13,1	17,7
135	3	5	3650	15007	20,2	12,2

C_{max}= Concentración plasmática máxima
AUC = Area debajo de la concentración plasmática
Cl_T= Clearance total

Se demostró que con la infusión de 24 hrs. de PACLITAXEL, un incremento de la dosis (135 mg/m² versus 175 mg/m²) incrementó de Cmax 87%, mientras que el AUC seguía siendo proporcional. Sin embargo con una infusión de 3 horas, para un 30 % de incremento de la dosis, el Cmax del AUC se incrementó un 68% y 89% respectivamente. El volumen de distribución aparente, en estado estable, con la infusión de 24 hrs, se extendió de un 227 a 688 L/m², indicando una extensa distribución extravascular y/o unión del Paclitaxel.

La farmacocinética de Paclitaxel ha sido evaluada en pacientes adultos con cáncer que recibieron dosis cercanas de 15-135 mg/m² en infusiones de 1 hora (n=15), 30-275 mg/m² en infusiones de 6 horas (n=36), y 200-275 mg/m² en infusiones de 24 horas (n=54). Luego de la administración intravenosa de Paclitaxel, la droga exhibió una declinación bifásica en concentraciones plasmáticas. La rapida declinación inicial representa la distribución al compartimiento periférico y la eliminación significativa de la droga. La fase posterior se debe, en parte, al flujo relativamente lento de Paclitaxel del compartimiento periférico. Se determinaron los valores para el promedio de vida media de la fase Terminal, el clearance total corporal y el volumen aparente de la distribución en estado estable , siguiendo las infusiones de 1 hora y 6 horas en niveles de 15-275 mg/m² El protocolo (devio estándar de la vida media se estimó en un promedio de 5,7 (4,6) al 17,4 (4,7) horas. Los estudios in Vitro de unión a proteínas séricas, usando concentraciones de Paclitaxel alrededor de 0,1 a 50 µg/ml, indican que el 89-98% de la droga se une; la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina, no afecta la unión a proteínas del Paclitaxel. Los valores promedio (DS) Cmax alcanzaron desde 435 (111) a 802 (260) ng/ml, siguiendo infusiones de 24 horas en dosis de 200 a 275 mg/m², y fueron aproximadamente 10-30% de aquellos dosis siguientes a 6 horas de dosis equivalentes.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN

No se recomienda el contacto del concentrado no diluido con el equipo de PVC o con aquellos dispositivos que suelen utilizarse para preparar soluciones para infusiones. Para disminuir la posibilidad de que el paciente quede expuesto al contacto con el plástico del DEHP, que puede ser liviado a partir de las bolsas o "sets" de infusiones hechos con PVC, las soluciones diluidas de Paclitaxel deberían quedar almacenadas en botellas, de vidrio o polipropileno, o en bolsas plásticas. Este producto debería ser administrado a través de "sets" recubiertos de poliétileno.

Paclitaxel debería ser administrado a través de un filtro "en línea", con una membrana micro porosa no mayor a los 0,22 micrones. El uso de dispositivos de filtrado tales como los filtros ivex-2 que incorporan tubos cortos de entrada y salida recubiertos con PVC no parecen causar una liviación significativa de DEPH. No se deben utilizar el dispositivo Chemo Dispensing Pin ni otros dispositivos similares con puas con los frascos de Paclitaxel ya que pueden provocar que el tapón colapse con la consiguiente pérdida de integridad de la esterilidad de la solución de Paclitaxel.

Todos los pacientes deben ser premedicados antes de la administración de Paclitaxel a fin de prevenir las reacciones de hipersensibilidad. La medicación previa puede consistir en dexametasona 20 mg por vía oral administrada 12 y 6 horas antes de la administración de Paclitaxel difenhidramina (o un equivalente) 50 mg por vía IV 30 a 60 minutos antes de la administración de Paclitaxel y cimetidina (200 mg) o ranitidina (50 mg) por vía IV 30 a 60 minutos antes de la administración de Paclitaxel. Para los pacientes con carcinoma de ovario se recomiendan los siguientes regímenes: en las pacientes con carcinoma de ovario no tratadas previamente se recomienda administrar una de los siguientes regímenes: 135 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 24 horas seguido de cisplatino 75 mg/m². En los pacientes con carcinoma de ovario previamente tratadas con quimioterapia se han utilizado diferentes dosis y regímenes de Paclitaxel. Los estudios en vivo no conoce con certeza cuál es el régimen óptimo. El régimen recomendado es Paclitaxel 135 mg/m² o 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semana. En las pacientes con carcinoma mamario se recomiendan los siguientes regímenes. Para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama nodular positivo, el régimen recomendado es Paclitaxel 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas durante 4 ciclos de tratamiento administrados secuencialmente con quimioterapia combinada que contenga doxorrubicina. En el estudio clínico se utilizaron 4 ciclos de Doxorrubicina y ciclofosfamida. En caso de fracaso de la quimioterapia inicial para la enfermedad metastásica o remisión dentro de los 6 meses de la quimioterapia adyuvante, un régimen de Paclitaxel 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas demostró ser efectivo. Para el tratamiento en primera línea de cáncer de mama metastásico en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de Paclitaxel es 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas cuyo intervalo de 3 semanas entre cada ciclo. La infusión de Paclitaxel puede ser administrada el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab, o inmediatamente después de las dosis subsiguientes si es que la dosis anterior de trastuzumab fue bien tolerada. Para los pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas el régimen recomendado consiste en administrar Paclitaxel 135 mg/m² por vía intravenosa durante 24 horas seguido de cisplatino 75 mg/m², cada 3 semanas. Para los pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el sida se recomienda administrar Paclitaxel por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas o Paclitaxel 100mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas 2 semanas (intensidad de la dosis 45-50 mg/m²/semana). En dos estudios clínicos en los que se evaluaron estos regímenes el primer régimen (135mg/m² cada 3 semanas) resultó ser más tóxico que el segundo. Además, todos los pacientes que habían sido previamente tratados con el segundo régimen (100mg/m² cada 2 semanas). Teniendo en cuenta la inmunosupresión de los pacientes con enfermedad por HIV avanzada, se recomienda efectuar los siguientes modificaciones en esta población de pacientes: reducir la dosis de dexametasona, una de las tres drogas utilizadas como medicación previa, a 10 mg por vía oral (en lugar de 20 mg por vía oral); iniciar o repetir el tratamiento con Paclitaxel sólo si el recuento de neutrofilos asciende a 1.000 células/mm³ como mínimo. Reducir la dosis de los posteriores ciclos de Paclitaxel en un 20 % en los pacientes que experimentar neutropenia severa (neutrofilos<500 células/mm³ durante una semana o más). Suspender el tratamiento en caso de que se presente por segunda vez neutropenia severa. G-CSF), según indicación clínica. En el tratamiento de pacientes con tumores sólidos (ovario, mama y CPCNP) no se deben repetir los ciclos de Paclitaxel hasta tanto el recuento de neutrofilos sea igual o el recuento de plaquetas alcancen 1.500 células/mm³ y 100.000 células/mm³ como mínimo, respectivamente. Paclitaxel no debe ser administrado a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el sida si el recuento de neutrofilos en condición basal o en algún momento posterior es inferior a 1.000 células/mm³. En los pacientes que experimenten neutropenia severa (neutrofilos<500 células/mm³ durante una semana o más) o neuropatía periférica severa durante el tratamiento con Paclitaxel se deberá reducir la dosis de los ciclos posteriores en un 20%. La incidencia de neurotoxicidad y la severidad de la neutropenia aumentan con la dosis.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden presentar un mayor riesgo de padecer toxicidades, principalmente mielosupresión grados III/IV. Se recomienda realizar un ajuste de dosis según las recomendaciones de la siguiente tabla tanto para las infusiones de 3 horas como para las de 24 horas de duración. Los pacientes deberan ser monitoreados de cerca por el aumento de mielosupresión profunda.

Recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática en base a los datos de los ensayos clínicos *		
Grado de insuficiencia hepática		
Niveles de transaminasa	Niveles de bilirrubina *	Dosis recomendada de Paclitaxel [1]
Infusión de 24 hrs		
<2 x LSN	y	< 1.5 mg/dl 135 mg/m²
2 – 10 x LSN	y	< 1.5 mg/dl 75 mg/m²
< 10 x LSN	y	1,6 - 7,5 mg/dl 50 mg/m²
< 10 x LSN	o	> 7,5 mg/dl No recomienda
Infusión de 3 hrs		
< 10 x LSN	y	< 1,25 x LSN 175 mg/m²
< 10 x LSN	y	1,26-2,0 x LSN 135 mg/m²
< 10 x LSN	y	2,01-5,0 x LSN 75 mg/m²
> 10 x LSN	o	> 5,0 x LSN No se recomienda

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Preparación para la administración por vía intravenosa.

Paclitaxel inyectable debe diluirse antes de la infusión con cloruro de sodio USP para inyección al 0,9%, dextrosa USP para inyección al 5% o dextrosa USP al 5% en solución de cloruro de sodio USP a dextrosa al 5% en inyección de Ringer para obtener una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml. Las soluciones se mantienen física y químicamente estables durante un máximo de 27 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y en condiciones de iluminación ambiental, por lo tanto la infusión debe ser completada dentro este período. Se han informado en raras oportunidades precipitaciones con los regímenes de administración más largos que el régimen recomendado de 3 horas de infusión. Debe evitarse la agitación severa, vibraciones o sacudidas ya que pueden induce la precipitación. El set de infusión debe ser enjuagado cuidadosamente con un diluyente compatible antes de utilizarlo. Los productos para administración parenteral deben ser visualmente inspeccionados para determinar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Las preparadas las soluciones pueden presentar un aspecto turbio attribuible al vehículo de la formulación. No se ha observado que la pérdida de potencia o toxicidad de la droga. Una solución simulada de solución a través de un tubo para administración IV que contenía un filtro 0,22 micrones) en línea.

CONTRAINDICACIONES

Paclitaxel se encuentra contraindicado en pacientes que hubieran experimentado reacciones de hipersensibilidad a Paclitaxel o a otros componentes de la fórmula por ej Cremophor EL (aceite de castor polioxietilado). No debe administrarse a pacientes con tumores sólidos que tengan un recuento basal de neutrofilos de < 1.500 células/mm³ o a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA con un recuento basal o subsiguiente de neutrofilos de < 1.000 células/mm³. Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como excipiente, no debería ser administrado en personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños.

ADVERTENCIAS

Se han observado casos de anafilaxis y reacciones severas de hipersensibilidad caracterizadas por disnea e hipotensión que requirieron el tratamiento en pacientes que recibieron Paclitaxel. En 2 de los pacientes tratados con Paclitaxel en los estudios clínicos. Probablemente estas reacciones sean mediadas por liberación de histamina. Los síntomas fueron fatales a pesar de la terapia previa. Todos los pacientes deben recibir tratamiento previo con corticosteroides, difenhidramina y antagonistas de la H2. Si el paciente experimenta reacciones de hipersensibilidad severas la infusión de Paclitaxel deberá ser interrumpida inmediatamente y no deberá ser tratado nuevamente con Paclitaxel. La suspensión del tratamiento en pacientes con neutropenia severa (neutrofilos<500 células/mm³ durante una semana o más) o neuropatía periférica severa, y en la toxicidad limitante de la dosis. El nadir de neutrofilos se produjo en una media de 11 días. Paclitaxel no debe ser administrado a pacientes con recuentos basales de neutrofilos inferiores a 1500 células/mm³ (<1.000 células/mm³ para los pacientes con SIK). Durante el tratamiento con Paclitaxel deberán realizarse controles periódicos del recuento sanguíneo. Los pacientes no deben ser tratados con un nuevo ciclo de Paclitaxel hasta tanto los neutrofilos recuperen un nivel de > 1.500 células/mm³ y las plaquetas hasta tanto los pacientes con SK) y las plaquetas recuperen un nivel de > 100.000 células/mm³. Si se administra Paclitaxel en combinación con otras drogas citotóxicas, el compuesto que se vuelve de tiempo en administrado antes que dicho compuesto. Se han registrado severas anormalidades de la conducción en <1% de los pacientes durante el tratamiento con Paclitaxel. Se desconocen si estas anormalidades requieren la colocación de un marcapasos. Si el paciente desarrolla una significativa anormalidad de la conducción durante el tratamiento con Paclitaxel, se recomienda un monitoreo cardiaco adecuado. Si el paciente se mantiene clínicamente asintomático cardiaco continuo durante las sucesivas administraciones de Paclitaxel. Paclitaxel no debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

Embarazo y lactancia

Paclitaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. El fármaco ha mostrado embrio y feto toxicidad en conejos y una disminución de la fertilidad en ratas. No se han efectuados estudios en mujeres embarazadas.

Si Paclitaxel es usado durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento, deberá informarsele sobre los riesgos para el feto.

Las mujeres en edad fértil deberán ser avisadas para que eviten el embarazo durante la terapia con Paclitaxel.

No se sabe si Paclitaxel se excreta por la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan por la leche humana y por el potencial de reacciones adversas en niños que toman peche, se recomienda suspender la lactancia cuando se recibe Paclitaxel.

PRECAUCIONES:

No se recomienda el contacto del concentrado sin diluir con equipos o dispositivos plásticos con cloruro de polivinilo (PVC) empleados para preparar las soluciones para infusión. A fin de minimizar la exposición del paciente al plasticificante DEHP (di-2-etilexil) ftalato) que puede liviarse de las bolsas para infusión de PVC, las soluciones de Paclitaxel diluido deben conservarse preferentemente en frascos de vidrio, botellas de polipropileno o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse a través de sets de administración recubiertos con poliétileno. Interacciones citoplásmicas en un estudio de fase I en el que se utilizaron dosis crecientes de Paclitaxel (110-200 mg/m²) y cisplatino (50 o 75 mg/m²) en forma secuencialmente, la mielosupresión fue más profunda cuando se administró Paclitaxel después del cisplatino que cuando se utilizó la secuencia inversa (no decir Paclitaxel antes que cisplatino). Los datos farmacocinéticos de estos pacientes indicaron una reducción en el clearance de Paclitaxel de aproximadamente un 33% cuando se administró Paclitaxel después del cisplatino.

Alteraciones de los valores de laboratorio

Se han seleccionado los siguientes en base a su potencial importancia clínica.

Con valores de prueba de anormalidades hepáticas Valores de la fosfatasa alcalina sérica, valores de la aspartato aminotransferasa [AST/SGOT] sérica y concentraciones séricas de bilirubina: pueden ocurrir incrementos transitorios y/o decrecimientos en la fosfatasa alcalina y de la bilirubina pueden estar relacionados con la droga.

Hipotensión: se han reportado incrementos en las concentraciones séricas

Interacciones Medicamentosas

En los estudios de Fase I, utilizando dosis de Paclitaxel (110-200 mg/m²) y cisplatino (50 a 75 mg/m²) dados como una infusión secuencial, la mielosupresión fue más profunda cuando Paclitaxel fue dado después del cisplatino que con la secuencia alternativa (Paclitaxel antes que cisplatino). Los estudios farmacocinéticos de estos pacientes indicaron que el clearance de Paclitaxel disminuyó aproximadamente 33% cuando Paclitaxel fue administrado después del cisplatino. Basado en dichos datos, no se recomienda el uso de premedicación con cisplatino y Paclitaxel en pacientes tratados con ketoconazol. Por lo tanto debe tenerse cuidado cuando se traten pacientes con Paclitaxel, en casos que existen recibiendo ketoconazol concomitante. En caso de ocurrir mayores toxicos (<500 celulas/mm³ por siete días o más) durante un curso de Paclitaxel, se recomienda una disminución en la dosis del 20% para los cursos subsiguientes. Las pacientes que han recibido Paclitaxel en ensayos clínicos controlados mostraron hipersensibilidad. Existe poca experiencia en esas pacientes con dosis superiores a 135 mg/m². Pacientes con historia de reacción de hipersensibilidad severa a productos que contienen Cremophor (Aceite de Castor Polioxietilado) (por ej., concentrado de ciclosporina para inyección) no deben recibir Paclitaxel. Los sistemas menores cutáneos, alrededor de manos y pies (eritrodisestesia palmar) y edema o taquicardia no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones severas como hipotensión, disnea severa, angioedema y urticaria generalizada requieren discontinuación inmediata de Paclitaxel y un tratamiento sintomático apropiado. Si bien se puede descartar el efecto de Paclitaxel en la misma, debes tenerse en cuenta las alas dosis empleadas en este estudio (más de dos veces la máxima dosis recomendada para adultos) para poder evaluar la seguridad de Paclitaxel en esta población de pacientes.

Empleo en geriatría

En la mayoría de los estudios los casos de mielosupresión grave fueron más frecuentes en pacientes de edad avanzada; en algunos estudios, la neuropatía grave fue más común en los pacientes de edad avanzada. En algunos estudios clínicos los pacientes de edad avanzada probablemente sufrieron una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la droga. Sin embargo, no se pueden determinar conclusiones definitivas, sugieren dosificación cuidadosa y reducción ni número de pacientes de edad avanzada que participaron de los estudios. En el estudio de primer línea de ovarios, los pacientes de edad avanzada tuvieron una mayor incidencia de mielosuprimidos y/o toxicidad generalizada requieren discontinuación inmediata de Paclitaxel y un tratamiento sintomático apropiado. Si bien se puede descartar el efecto de Paclitaxel en la misma, debes tenerse en cuenta las alas dosis empleadas en este estudio (más de dos veces la máxima dosis recomendada para adultos) para poder evaluar la seguridad de Paclitaxel en esta población de pacientes.

Empleo en geriatría

En la mayoría de los estudios los casos de mielosupresión grave fueron más frecuentes en pacientes de edad avanzada; en algunos estudios, la neuropatía grave fue más común en los pacientes de edad avanzada. En algunos estudios clínicos los pacientes de edad avanzada probablemente sufrieron una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la droga. Sin embargo, no se pueden determinar conclusiones definitivas, sugieren dosificación cuidadosa y reducción ni número de pacientes de edad avanzada que participaron de los estudios. En el estudio de primer línea de ovarios, los pacientes de edad avanzada tuvieron una mayor incidencia de mielosuprimidos y/o toxicidad generalizada requieren discontinuación inmediata de Paclitaxel y un tratamiento sintomático apropiado. Si bien se puede descartar el efecto de Paclitaxel en la misma, debes tenerse en cuenta las alas dosis empleadas en este estudio (más de dos veces la máxima dosis recomendada para adultos) para poder evaluar la seguridad de Paclitaxel en esta población de pacientes.

REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES

La siguiente tabla está basada en la experiencia de 812 pacientes con carcinoma de mama y ovario tratados en ensayos clínicos con Paclitaxel a una dosis de 135 - 300 mg/m² por curso y con un plan de administración de 3 a 24 horas.

Tabla 2

Porcentaje de pacientes	135/3 hr c/3 semanas (n=56)	100/3 hr c/2 semanas (n=29)
Médula ósea		
Neutropenia < 2.000/mm³	100	95
<500/ mm³	76	35
Trombocitopenia <100.000/ mm³	62	21
< 50.000 mm³	17	5
Anemia <11 g/dl	86	73
< 8 g/dl	24	9
Neutropenia febril	55	9
Infecciones oportunistas		
Todas	76	54
Citomegalovirus	45	27
Herpes simple	38	11
Pneumocystis carinii	14	21
M. Avium intracellulare	7	9
Candidiasis esofágica	7	9
Criptosporidiosis	7	7
Meningitis criptocócica	3	3
Leucoencefalopatia multifocal progresiva	3	3
Reacciones de hipersensibilidad [A]		
Todas	14	9
Cardiovasculares		
Hipotensión	17	9
Bradicardia	3	
Hepatobiliares		
Cualquier sintoma	79	46
Sintomas severos(muerte)	10	7
Malgias/artralgias		
Cualquier sintoma	93	48
Sintomas severos (muerte)	16	10
Gastrointestinales		
Nauseas y vómitos	69	70
Diarrea	38	26
Mucositis	45	20
Renales (aumento de creatinina)		
Cualquier sintoma	34	18
Sintomas severos (muerte)	7	5
Discontinuación del tratamiento		
Todas	7	7

a Basado en el análisis del peor resultado.
b Dosis de Paclitaxel en mg/m² /duración de la infusión.
c Todos los pacientes recibieron premedicación.
* Clínicamente relevantes y/o posiblemente relacionados.

Primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico en combinación con trastuzumab: los siguientes eventos adversos fueron informados con mayor frecuencia con el uso combinado: fiebre, escalofríos, cansancio, dolor de cabeza, dolor de cuerpo, edemas, disnea, insuficiencia cardíaca (8% vs. 1%), infección (46% vs. 27%), escaloffríos (42% vs. 4%), fiebre (57% vs 27%), tos (31% vs. 22%), rash (19% vs. 8%), artralgia (37% vs. 17%), taquicardia (12% vs. 3%), diarrea (45% vs. 30%, hipertonia (11% vs. 3%), insomnio (25% vs. 13%), rinitis (22% vs. 5%), sinusitis (21% vs. 7%), y neuropatías en el cuerpo (29% vs. 17%). No se observó ninguna diferencia en la incidencia de estos eventos puede deberse al mayor número y duración de los ciclos administrados a pacientes que con Paclitaxel como agente único.

Eventos adversos por sistema corporal

A menos que se indique lo contrario, la siguiente información se refiere a la base de datos sobre seguridad general de 1122 pacientes que recibieron Paclitaxel en ensayos clínicos de cáncer como agente en estudios clínicos. También se describen las toxicidades que se presentaron como más severas o con mayor frecuencia en pacientes tratados con Paclitaxel en combinación con cisplatino o de ovario o CMPC que recibieron Paclitaxel en combinación con cisplatino o en pacientes con cáncer de mama que recibieron Paclitaxel en combinación con doxorrubicina/ciclofosfamida en forma adyuvante, pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron Paclitaxel en primera línea de tratamiento en combinación con trastuzumab y en pacientes con SIK que recibieron Paclitaxel en clínicamente significativa en estas poblaciones. La frecuencia y la severidad de los eventos adversos frecuentes en pacientes que recibieron Paclitaxel en combinación con cisplatino de ovarios de mama, CPNPC y en los estudios de fase 2 sobre sarcoma de Kaposi ya se presentaron en forma de tablas por separado. Los eventos adversos que se presentan a continuación se han ordenado por posterior a la comercialización o de otros estudios. La frecuencia y la severidad de los eventos adversos generalmente fueron similares en los pacientes que recibieron Paclitaxel para el tratamiento del carcinoma de ovario, mama o pulmón o para el sarcoma de Kaposi, pero los pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el sida tuvieron una mayor incidencia de infecciones y neutropenia febril con mayor frecuencia y de mayor severidad. Estos pacientes requieren una mayor intensidad de dosis y atención de soporte.

Hematológicas

La supresión de la médula ósea fue la principal toxicidad dependiente de la dosis y el régimen posológico: después de 3 hs de infusión de Paclitaxel, la mielosupresión fue dosis dependiente y la neutropenia, la principal toxicidad hematológica, fue dependiente de la dosis y del régimen, y en menor grado, trombocitopenia y anemia. Entre los pacientes tratados en el estudio de primera línea de tratamiento del carcinoma de ovario mama de pulmón que recibieron la administración de infusiones de 3 hores y de 52% (dosis de 135 mg/m²) y en el 28% de los pacientes tratados con una dosis de 175 mg/m² y en el 27% de los pacientes tratados con una dosis de 135 mg/m² y en el 27% de los pacientes tratadas con una dosis de 175 mg/m² (2005). En el mismo estudio, la neutropenia severa (<500 celulas/mm³) fue más frecuente con el régimen de infusión de 24 horas de duración que con el de 3 horas de duración (a duración de la infusión tuvo un impacto mayor sobre la mielosupresión que la dosis. La neutropenia no pareció aumentar con la exposición acumulativa y no pareció ser más frecuente o más severa en los pacientes previamente tratados con radiación. En el estudio en el cual se trató a las pacientes con carcinoma de ovario con 135 mg/m² de Paclitaxel en combinación con cisplatino o con ciclofosfamida más cisplatino (terapia de control), la incidencia de neutropenia grado IV y de neutropenia febril fue significativamente mayor en el brazo tratado con Paclitaxel más cisplatino que en el brazo de control. Hubo un 81% de casos de neutropenia grado IV en el brazo tratado con Paclitaxel más cisplatino y un 58% de casos en el brazo tratado con cisfosfamida más cisplatino mientras que los casos de neutropenia fueron del 15% y del 4%, respectivamente. En el brazo tratado con Paclitaxel -Cisplatino, hubo 30/1074 (3%) ciclos de tratamiento con fiebre en los que se informó neutropenia de grado IV en algún momento del ciclo de tratamiento. Cuando se administró Paclitaxel seguido de cisplatino a pacientes con CPCNP avanzado en el estudio ECOG 5592 la incidencia de neutropenia grado IV fue del 74% (Paclitaxel 135 mg/m² durante de 24 horas seguido de cisplatino) y del 65% (Paclitaxel 250 mg/m² infusión de 24 horas seguido de cisplatino) y G-5/C-5 respectivamente. En el 55% entre los pacientes que recibieron Paclitaxel seguido. La fiebre fue frecuente (12 % de todos los ciclos de tratamiento. Se registraron episodios infecciosos en el 30% de los pacientes y en el 9% de todos los ciclos de tratamiento; estos episodios fueron fatales en el 1% de todos los pacientes e incluyeron casos de sepsis, neumonia y peritonitis. En el estudio de fase 3 sobre segunda línea de tratamiento del cáncer de ovario se informaron episodios infecciosos en el 20% y en el 26% de las pacientes tratadas con una dosis de 135 mg/m² de paclitaxel en 3 hs y en el 25% y en el 32% de las pacientes tratadas con una dosis de 175 mg/m². Se informaron 86 casos de neutropenia febril en 1122 pacientes que habían recibido Paclitaxel en combinación con cisplatino 75 mg/m². La incidencia de neurotoxicidad severa es más común con la dosis de 175 mg/m² de Paclitaxel administrado en infusión de 3 horas de duración (21%) que con la dosis de 135 mg/m² administrada en infusión de 3 horas (2%). En los pacientes con CPCNP, la administración de Paclitaxel seguido de cisplatino provocó una incidencia de neurotoxicidad severa mayor que la que se observó en pacientes que recibieron vinorelbina seguido de cisplatino con Paclitaxel como único agente. Se observaron sintomas neurosensoriales severos en el 13% de los pacientes con Paclitaxel 175 mg/m² y en el 0% de los pacientes con Paclitaxel 135 mg/m² en forma de duración seguido de cisplatino 75 mg/m² y en el 8% de los pacientes con CPCNP tratados con cisplatinoteniposido. Salen en cuanto respecta a la neuropatía periférica, los eventos neurológicos serios como consecuencia de la administración de Paclitaxel fueron raros (1%) e incluyeron casos de crisis de Grand mal, síncope, ataxia y neuronecefalopatia. Raramente se han informado casos de neuropatía periférica severa después del control continuo de la terapia con Paclitaxel. Se desconocen si estos casos son de la neuropatía del nervio óptico y/o de la neuropatía periférica. Se han informado casos de trastornos del nervio óptico y/o de la neuropatía periférica en pacientes que han recibido dosis mayores a las recomendadas. Estos efectos generalmente fueron reversibles. Sin embargo, los raros casos ocurridos en la literatura de alteraciones visuales, sugieren dosificación cuidadosa y reducción ni número óptico. También se han notificado informes de ototoxicidad (pérdida de audición y tinnitus) asociados a la administración de Paclitaxel.

Artralgia/Mialgia

No se observó una relación coherente entre la dosis o el régimen de Paclitaxel y la frecuencia o severidad de la artralgia/mialgia. El 60% de los pacientes tratados experimentó artralgia/mialgia; el 8% experimentó sintomas severos. Los sintomas generalmente fueron transitorios, se produjeron dos o tres días después de la administración de Paclitaxel y se resolvieron al cabo de unos pocos días. La frecuencia y la severidad de los sintomas musculo esqueléticos se mantuvo en cambios a lo largo del tratamiento.

Reacciones Hepáticas

No se observó relación alguna entre las anormalidades de la función hepática basal normal, se observaron anormalidades en los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST en el 7%, 22 % y 19% de los mismos, respectivamente. La exposición prolongada a Paclitaxel no estuvo asociada a toxicidad hepática severa. Los pacientes que no recibió algunos informes posteriores de necrosis hepática o encefalopatia hepática con resultado fatal, como parte del control continuo de la seguridad de Paclitaxel.

Reacciones Renales

Entre los pacientes con Sarcoma de Kaposi tratados con Paclitaxel, cinco tuvieron toxicidad renal de severidad grado III o IV. Un paciente con sarcoma de Kaposi con infección por HIV de severidad IV tuvo que interrumpir el tratamiento. Los otros cuatro pacientes tenían insuficiencia renal con antecedente previo de cirrosis alcohólica.

Reacciones Gastrointestinales

IGII; el 52%, 38% y 31% de todos los pacientes informaron náuseas/vómitos, diarrea y mucositis, respectivamente. Estas reacciones generalmente fueron de leves a moderadas. La frecuencia fue dependiente del régimen y resultó más frecuente con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas de duración. En el estudio de primera línea de tratamiento del cáncer de ovario en el sida de bajo riesgo, se informaron náuseas/vómitos, diarrea y mucositis en el 69%, 79% y 28% de los mismos, respectivamente. Estas reacciones generalmente fueron de leves a moderadas. Ocurrieron antes del comienzo del estudio. En los estudios de fase 3 sobre primera línea de tratamiento del carcinoma de ovario, la incidencia de náuseas y vómitos en los pacientes tratados con Paclitaxel en combinación con cisplatino resultó ser mayor comparada con la base de datos correspondientes al tratamiento del carcinoma de ovario y mama con Paclitaxel como único agente. Además, la diarrea en sus diferentes grados fue informada con mayor frecuencia que en el brazo de control aunque no hubo diferencias estadísticas entre respecto de casos de diarrea severa. Hubo raros informes de obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica y obstrucción como parte del control continuo de la seguridad de Paclitaxel. Los informes de enterocolitis neutropénica (tiflitis) fueron raros, a pesar de la coadministración de G-CSF, los pacientes tratados con Paclitaxel como único agente y en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Reacción en el sitio de aplicación de la inyección

Las reacciones en el sitio de aplicación incluyeron las reacciones secundarias a extravasación, generalmente fueron leves y se presentaron en forma de eritema, sensibilidad y decoloración cutánea o inflamación en el sitio de aplicación. Raramente se han informado casos con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas de duración. Raramente se ha informado la ocurrencia de las reacciones cutáneas de extravasación en el extremo distante de la administración de Paclitaxel en un sito diferente. Raramente se han informado casos de eventos tipo celulitis como flebitis, tromboflebitis y trombosis venosa profunda en pacientes que recibieron Paclitaxel como parte de la supervisión continua de la seguridad de Paclitaxel. En algun