

PROYECTO DE PROSPECTO

PACLITAXEL KEMEX
PACLITAXEL 30, 100, 150 y 300 mg
SOLUCION INYECTABLE – IV

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Paclitaxel Kemex 30 mg Solución Inyectable
Cada Frasco ampolla contiene:

Paclitaxel	30,0 mg
Aceite de Castor Polioxiethylado	2,635 g
Alcohol Absoluto c.s.p	5,0 ml

Paclitaxel Kemex 100 mg Solución Inyectable
Cada Frasco ampolla contiene:

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

Paclitaxel Kemex 150 mg Solución Inyectable
Cada Frasco ampolla contiene:

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

Paclitaxel Kemex 300 mg Solución Inyectable
Cada Frasco ampolla contiene:

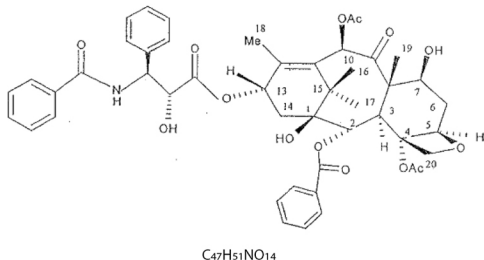
Paclitaxel	300,0 mg
Aceite de Castor Polioxiethylado	26,35 g
Alcohol Absoluto c.s.p	50,0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antineoplásico

Clasificación ATC: L01CD01

Formula estructural y molecular:



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 metastático en combinación con trastuzumab en pacientes con sobreexpresión del receptor HER-2 ++++ determinado por inmuno histoquímica en los cuales el tratamiento con antraciclina no es conveniente.
- Segunda línea de cáncer de mama metastático y/o en pacientes con recaídas dentro de los 6 meses a la quimioterapia adyuvante (dentro de la terapia previa debe haberse incluido antraciclínicos, salvo que estuviera clínicamente contraindicado).
- Paclitaxel en combinación con Cisplatino está indicado en primera línea de tratamiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- Segunda línea de tratamiento en sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA.
- Tratamiento adyuvante del cáncer de mama ganglios axilares positivos, administrado secuencialmente a una combinación de quimioterapia estándar con doxorubicina. Durante los estudios clínicos se observó un efecto favorable global sobre el periodo 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 específicamente demostrado con la información disponible (promedio de seguimiento 30 meses) únicamente en la población con tumores con receptores de estrógenos y progesterona negativos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Paclitaxel es un novedoso agente antimicrotubular que promueve la unión de microtúbulos de los dímeros de tubulina y los estabiliza previniendo la depolimerización. Esta estabilidad da 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 microtúbulos a través del ciclo celular y múltiples ásteres de microtúbulos 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:

Dosis (mg/m ²)	Duración de infusión (h)	N (pacientes)	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng-h/ml)	T medio (h)	CL _t (L/h/m ²)
13	24	2	195	6300	52.7	21.7
175	24	4	365	993	15.7	23.8
135	3	7	2170	7952	13.1	17.7
175	3	5	3650	15007	20.2	12.2

C_{max}= Concentración plasmática máxima
AUC = Área 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) incremento de C_{max} 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 C_{max} y 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 a tejido del Paclitaxel.

La farmacocinética de Paclitaxel ha sido evaluada en pacientes adultos con cáncer que recibieron dosis únicas 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 rápida 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 promedio (desvío estándar) de la vida media se estimó en un promedio de 5,3 (4,6) a 17,4 (4,7) horas. Los estudios in Vitro de unión a proteínas séricas, usando concentraciones de Paclitaxel alcanzando 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) C_{max} 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 aquellas dosis siguientes a 6 horas de dosis equivalentes..

POSOLOGÍA / DOSIFICACION

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 quedare expuesto al contacto con el plástico del DEHP, que puede ser lixiviado 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 polietileno. 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 provocan una lixiviación significativa de DEHP. No se deben utilizar el dispositivo Chemo Dispensing Pin ni otros dispositivos similares con púas con los frascos de Paclitaxel ya que pueden provocar que el tapon colapse con la consiguiente pérdida de integridad de la esterilidad de la solución de Paclitaxel.

Todos los pacientes deben ser medicados 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 (300 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 uno de los siguientes regímenes cada 3 semanas. Al elegir el régimen adecuado se deben evaluar las diferentes toxicidades. Paclitaxel 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas seguido de cisplatino 75 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, no obstante, aún no se 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 semanas. En las pacientes con carcinoma mamario se recomiendan los siguientes regímenes. Para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama nódulo 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 doxorubicina. En el estudio clínico se utilizaron 4 ciclos de Doxorubicina 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 metastático en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de Paclitaxel es 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas con un 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 con bajo nivel de desempeño fueron 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 las 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 neutrófilos asciende a 1.000 células/mm³ como mínimo. Reducir la dosis de los posteriores ciclos de Paclitaxel en un 20 % en los pacientes que experimente neutropenia severa (neutrófilos <500 células/mm³ durante una semana o más). Iniciar la administración concomitante de factor de crecimiento hematopoyético (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 neutrófilos y 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 neutrófilos en condición basal o en algún momento posterior es inferior a 1.000 células/mm³. En los pacientes que experimenten neutropenia severa (neutrófilos <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 grades 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 deberán ser monitoreados de cerca por el desarrollo 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 ^a	Dosis recomendada de Paclitaxel [®]
Infusión de 24 hrs		
<2 x ULN	y < 1,5 mg/dl	135 mg/m ²
2- < 10 x ULN	y < 1,5 mg/dl	100 mg/m ²
< 10 x ULN	y 1,6- 7,5 mg/dl	50 mg/m ²
> 10 x ULN	o > 7,5 mg/dl	No se recomienda
Infusión de 3 hrs		
< 10 x ULN	y < 1,25 x ULN	175 mg/m ²
< 10 x ULN	y 1,26-2,0 x ULN	135 mg/m ²
< 10 x ULN	y 2,01-5,0 x ULN	90 mg/m ²
> 10 x ULN	o > 5,0 x ULN	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%, dextrosa al 5% y cloruro de sodio para inyección al 0,9% o 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 durante este periodo. 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 excesiva, vibraciones o sacudidas ya que pueden inducir 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. Una vez preparadas las soluciones pueden presentar un aspecto turbio atribuible al vehículo de la formulación. No se ha observado una pérdida de potencia significativa después de la administración 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 neutrófilos de < 1.500 células/mm³ o a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA con un recuento basal o subsecuente de neutrófilos de < 1.000 células/mm³. Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como excipiente, no deberá 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 requieren tratamiento, angioedema y urticaria generalizada en el 2-4% de los pacientes tratados con Paclitaxel en los estudios clínicos. Probablemente estas reacciones sean mediadas por la histamina. Se han producido algunos casos fatales a pesar de la medicación previa. Todos los pacientes deben recibir tratamiento previo con corticosteroides, difenhidramina y antagonistas de la H₂. Si el paciente experimenta una reacción de hipersensibilidad, la infusión de Paclitaxel deberá ser interrumpida inmediatamente y no deberá ser tratado nuevamente con Paclitaxel. La supresión de la médula ósea (fundamentalmente neutropenia) es dependiente de la dosis y el régimen de administración, y es la toxicidad limitante de la dosis. El nadir de neutrófilos se produjo en una media de 11 días. Paclitaxel no debe ser administrado a pacientes con recuentos basales de neutrófilos inferiores a 1500 células/mm³ (<1.000 células/mm³ para los pacientes con SK). Durante el tratamiento con Paclitaxel deberán realizarse monitoreos regulares del recuento sanguíneo. Los pacientes no deben ser tratados con un nuevo ciclo de Paclitaxel hasta tanto los neutrófilos recuperen un nivel de > 1.500 células/mm³ (>1.000 células/mm³ en los pacientes con SK) y las plaquetas recuperen un nivel de > 100.000 células/mm³. Si se administra Paclitaxel en combinación con un compuesto que contenga platino, Paclitaxel debe ser administrado antes que dicho compuesto. Se han registrado severas anomalías de la conducción en <1% de los pacientes durante el tratamiento con Paclitaxel que en algunos casos requirieron la colocación de un marcapasos. Si el paciente desarrollara una significativa anomalía de la conducción durante la infusión de Paclitaxel deberá instituirse el tratamiento correspondiente y efectuar un monitoreo cardíaco 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 efectuado estudios en mujeres embarazadas. Si Paclitaxel es usado durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento, deberá informarse sobre los riesgos potenciales. 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 pecho, 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 plastificante DEHP (di-(2-etilhexil) ftalato) que puede lixivarse de las bolsas para infusión de PVC, las soluciones de Paclitaxel diluido deben conservarse preferentemente en frascos (de vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefinas) y administrarse a través de sets de administración recubiertos con polietileno. Interacciones: cisplatino: en un estudio de fase 1 en el que se utilizaron dosis crecientes de Paclitaxel (110-200 mg/m²) y cisplatino (50 o 75 mg/m²) en forma secuencial, la mielosupresión fue más profunda cuando se administró Paclitaxel después del cisplatino que cuando se utilizó la secuencia inversa (es 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 laboratorio/fisiología: Valores de la fosfatasa alcalina sérica, valores de la aspartato aminotransferasa [AST(SGOT)] sérica y concentraciones séricas de bilirrubina: pueden estar incrementados transitoriamente; el incremento de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina pueden estar relacionados con la dosis. Triglicéridos: se han reportado incrementos en las concentraciones séricas

Interacciones Medicamentosas

En los estudios de Fase 1, 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 estas pacientes demostraron una disminución en el clearance de aproximadamente 33% cuando Paclitaxel fue administrado después del cisplatino. Basado en datos 'in vitro', existe la posibilidad de una inhibición en el metabolismo de Paclitaxel en pacientes tratados con ketoconazol. Por lo tanto debe tenerse cuidado cuando se traten pacientes con Paclitaxel, en casos que estén recibiendo ketoconazol concomitante. En caso de neutropenia severa (<500 cel/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 terapia previa han experimentado mayor mielosupresión. Existe poca experiencia en esas pacientes con dosis superiores a 135 mg/m². Pacientes con historia de reacción de hipersensibilidad a productos que contienen Cremophor (Aceite de Castor Polioxietilado) (por ej., concentrado de ciclosporina para inyección) no deben recibir Paclitaxel. Los síntomas menores como enrojecimiento facial, reacciones cutáneas, disnea, hipotensión o taquicardia no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones severas como hipotensión que requiere tratamiento, disnea que requiere broncodilatadores, angioedema o urticaria generalizada requieren discontinuación inmediata de Paclitaxel y un tratamiento sintomático agresivo. Si bien la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de sintomatología severa es inusual y requiere una reducción de la dosis en todos los ciclos subsecuentes de Paclitaxel del 20%. No existe evidencia que la toxicidad de Paclitaxel aumenta en pacientes con enzimas hepáticas elevadas, pero no hay información disponible para pacientes con colestasis severa previa. Debido a que el hígado juega un rol importante en el metabolismo de Paclitaxel, debe tenerse precaución cuando se administra a pacientes con daño hepático severo.

Sustratos, Inductores e Inhibidores del Citocromo P-450 2C8 y 3A4

El metabolismo de Paclitaxel se cataliza por medio de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P-450. Ante la falta de estudios clínicos formales sobre interacciones medicamentosas, se deberá tener precaución cuando se administre Paclitaxel concomitantemente con sustancias inhibitorias de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P-450. No se han evaluado en los estudios clínicos las potenciales interacciones entre Paclitaxel, un sustrato de la isoenzima CYP3A4, y los inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir), que son sustratos o inhibidores de la isoenzima CYP3A4. Doxorubicina: los informes que surgen de la literatura sugieren que los niveles plasmáticos de doxorubicina (y su metabolito activo, doxorubicinol) pueden aumentar si se utilizan Paclitaxel y doxorubicina en combinación.

Hematología

El tratamiento con Paclitaxel no deberá administrarse a pacientes que tengan un recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³. A fin de monitorear la posibilidad de que se produzca mielotoxicidad, se recomienda realizar frecuentemente recuentos de células sanguíneas periféricas en todos los pacientes que reciban Paclitaxel. Los pacientes no deberán recibir un nuevo ciclo de Paclitaxel hasta tanto los neutrófilos recuperen un nivel de > 100.000 células/mm³. En caso de neutropenia severa (< 500 células/mm³ durante siete o más días) durante el ciclo de tratamiento con Paclitaxel, se recomienda reducir la dosis de los subsiguientes ciclos de tratamiento en un 20%. Para los pacientes con enfermedad por HIV avanzada y sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA de bajo riesgo, se puede comenzar y repetir el tratamiento con Paclitaxel con la dosis recomendada para esta enfermedad si el recuento de neutrófilos es como mínimo de 1.000 células/mm³.

Reacciones de hipersensibilidad

Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad a los productos que contienen Cremophor EL (por ej: ciclosporina, concentrado inyectable y tenipósido, concentrado inyectable) no deben ser tratados con Paclitaxel deben ser previamente medicados con corticosteroides (por ej: dexametasona), difenhidramina y antagonista de la H₂ (por ej: cimetidina y ranitidina). Los síntomas menores tales como acoloramiento, reacciones cutáneas, disnea, hipotensión o taquicardia no requieren interrumpir el tratamiento. Sin embargo, reacciones severas tales como hipotensión que requiera tratamiento, disnea que requiera la administración de bronco dilatadores, angioedema o urticaria generalizada requieren suspender de inmediato la administración de Paclitaxel y administrar un tratamiento sintomático agresivo. Los pacientes que hubieran desarrollado reacciones de hipersensibilidad severas no deberán ser tratados nuevamente con Paclitaxel

Insuficiencia hepática

Hay datos que indican que la toxicidad de Paclitaxel, en especial la mielotoxicidad es mayor en los pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas. Se deberá tener precaución cuando se administre Paclitaxel a pacientes con deterioro moderado a severo de la función hepática y ajustar la dosis según las recomendaciones de la tabla 2.

Cardiovasculares

Se han observado casos de hipotensión, bradicardia e hipertensión durante la administración de Paclitaxel pero generalmente no requieren tratamiento. Ocasionalmente se pueden interrumpir o suspender las infusiones de Paclitaxel a causa de hipertensión inicial o recurrente. Se recomienda el monitoreo frecuente de los signos vitales, particularmente durante la primera hora de infusión de Paclitaxel. No se requiere el monitoreo cardíaco continuo, salvo en aquellos pacientes que presenten severas anomalías de conducción. Cuando se utiliza Paclitaxel en combinación con trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama metastático se recomienda realizar un monitoreo de la función cardíaca.

Sistema Nervioso

Si bien los casos de neuropatía periférica son frecuentes, el desarrollo de sintomatología severa es inusual y requiere reducir la dosis de los subsiguientes ciclos de Paclitaxel en un 20%. Paclitaxel contiene alcohol deshidratado USP, 369 mg/ml: se deberán tener en cuenta los posibles efectos del alcohol sobre el SNC. Los pacientes pediátricos pueden ser más sensibles que los pacientes adultos a los efectos del etanol.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

El potencial carcinogénico de Paclitaxel no ha sido estudiado. El Paclitaxel ha demostrado ser mutagénico tanto in vitro como in vivo, en test con mamíferos. Se ha observado en ratas que recibieron el fármaco una disminución en la fertilidad y en el número de Implantaciones de fetos vivos. Paclitaxel ha demostrado ser embriotóxico y feto tóxico en conejos tratados durante la organogénesis

Embarazo

Categoría D

Excreción de los principios activos y/o sus metabolitos en la leche materna

Se desconoce si la droga se excreta por leche materna. Ya que muchas drogas se excretan por leche materna, y debido al potencial de serias reacciones adversas en niños lactantes, se recomienda que la lactancia sea detenida mientras se reciba terapia con Paclitaxel

Empleo en pacientes pediátricos

No se han establecido con certeza la seguridad y la efectividad de Paclitaxel en pacientes pediátricos. Se han informado casos de toxicidad del sistema nervioso central (SNC) (raramente asociados con muerte) en un estudio clínico con pacientes pediátricos a los que se les infundió Paclitaxel por vía intravenosa durante 3 horas a dosis de 350 mg/m² a 420 mg/m². Es muy probable que la toxicidad sea atribuible a la elevada dosis del componente etanol del vehículo de Paclitaxel administrado en un breve periodo. El uso concomitante de antihistamínicos puede intensificar este efecto. Si bien no se puede descartar el efecto de Paclitaxel en sí mismo, deben tenerse en cuenta las altas 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 tratados con Paclitaxel tuvieron una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Las estimaciones de eficacia resultaron similares en pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes; sin embargo, no se puede determinar una eficacia comparativa de manera confiable debido al reducido número de pacientes de edad avanzada que participaron de los estudios. En el estudio de primera línea de tratamiento de cáncer de ovario, los pacientes de edad avanzada tuvieron una mediana de supervivencia menor que los pacientes más jóvenes pero no hubo otros parámetros de eficacia que fueran más favorables para el grupo de pacientes más jóvenes.

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.

Eventos adversos en pacientes con Tumores sólidos recibiendo PACLITAXEL	Porcentaje de Incidencia
Hematológicos (n=812)	
- Neutropenia < 2.000/mm ³	90
- Leucopenia <500/ mm ³	52
- Trombocitopenia <100.000/ mm ³	17
- Anemia <11 g/dl	78
- Infecciones	30
- Sangrado	14
- Transfusiones de células rojas	25
- Transfusiones de plaquetas	2
Reacciones de hipersensibilidad^b	
- Todas	41
- Severas	2
Cardiovasculares	
Cambio en signos vitales ^c	
- Bradicardia (n=537)	3
- Hipotensión (n=532)	12
- Eventos Cardiovasculares significantes	1
Anormalidades del ECG	
- Todos los Pacientes	23
- Pacientes con ECG normal al comenzar (n=559)	14
Neuropatía Periférica	
- Algún síntoma	60
- Síntomas severos	3
Mialgia/Artralgia	
- Algún síntoma	60
- Síntomas severos	8
- Gastrointestinales	-
- Náusea y vómitos	52
- Diarrea	38
- Mucositis	31
- Alopecia	87
Hepáticas (pacientes con línea de base normal)	
- Elevación de la Bilirrubina (N=765)	7
- Elevación de fosfatasa alcalina (N=575)	22
- Elevación de AST (GOT) (N=591)	19
Reacciones en el sitio de inyección	
	13

a Basado en el análisis del peor caso
b Todos los pacientes fueron premeditados
c Durante las 3 primeras horas de infusión

Reacciones de hipersensibilidad

Cardiovasculares

Alteraciones en los signos vitales durante las 3 primeras horas de infusión: bradicardia, hipotensión, eventos cardiovasculares significativos. Anormalidades electro cardiográficas. Neuropatía periférica. Mialgia/Artralgia. Gastrointestinales: náuseas y vómitos, diarrea, mucositis. Alopecia.

Hepáticas (pacientes con niveles basales normales y datos de estudio): Aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la AST.

Sarcoma de Kaposi:

La siguiente tabla muestra la frecuencia de eventos adversos importantes de los 85 pacientes con sarcoma de Kaposi tratados con 2 regímenes de administración de Paclitaxel como agente único.

Frecuencia^a de eventos adversos importantes* en pacientes con Sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA.

Tabla 2

Porcentaje de pacientes	135/3 h ^b /c/3 semanas (n=56)	100/3 h ^b c/2 semanas (n=29)
Médula ósea		
Neutropenia < 2.000/mm ³	100	95
<500/ mm ³	76	35
Trombocitopenia <100.000/ mm ³	52	27
< 50.000 mm ³	17	5
Anemia <11 g/dl	86	73
< 8 g/dl	34	25
Neutropenia febril	55	9
Infecciones oportunistas		
Todas	76	54
Citomegalovirus	45	27
Herpes simple	38	11
Pneumocystis carinii	14	21
M. Avium intracelular	24	4
Candidiasis esofágica	7	9
Criptosporidiosis	7	7
Meningitis criptocócica	3	2
Leucoencefalopatía	-	3
Reacciones de hipersensibilidad^b		
Todas	14	9
Cardiovasculares		
Hipotensión	17	9
Bradycardia	3	-
Neuropatía periférica		
Cualquier síntoma	79	46
Síntomas severos(muerte)	10	2
Mialgia/artralgia		
Cualquier síntoma	93	48
Síntomas severos (muerte)	14	16
Gastrointestinales		
Náuseas y vómitos	69	70
Diarrea	90	73
Mucositis	45	20
Renales (aumento de creatinina)		
Cualquier síntoma	34	18
Síntomas severos (muerte)	7	5
Discontinuado por toxicidad		
	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 medicación previa.

* Clínicamente relevantes y/o posiblemente relacionados.

Primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastático en combinación con trastuzumab: los siguientes eventos adversos fueron informados con mayor frecuencia con el uso combinado de Paclitaxel - trastuzumab que con el uso de Paclitaxel como agente único: insuficiencia cardíaca (8% vs. 1%), infección (46% vs. 27%), escalofríos (42% vs. 4%), fiebre (57% vs. 23%), tos (42% vs. 22%), rash (39% vs. 18%), artralgia (37% vs. 21%), taquicardia (12% vs. 4%), diarrea (45% vs. 30%), hipertensión (11% vs. 3%), insomnio (25% vs. 13%), rinitis (22% vs. 5%), sinusitis (21% vs. 7%), y reacciones en el sitio de inyección (7% vs. 1%). En algunos casos la diferencia en la incidencia de estos eventos puede deberse al mayor número y duración de los tratamientos con Paclitaxel + trastuzumab 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 812 pacientes con tumores sólidos tratados con Paclitaxel como único agente en estudios clínicos. También se describen las toxicidades que se presentaron como más severas o con mayor frecuencia en pacientes no tratados anteriormente que padecían carcinoma de ovario o CPNPC que recibieron Paclitaxel en combinación con cisplatino o en pacientes con cáncer mamario que recibieron Paclitaxel después de Doxorubicina/ciclofosfamida en forma adyuvante, pacientes con cáncer de mama metastático que recibieron Paclitaxel en primera línea de tratamiento en combinación con trastuzumab y que se produjeron con una diferencia clínicamente significativa en estas poblaciones. La frecuencia y la severidad de los eventos adversos importantes registradas en los estudios de fase 3 sobre carcinoma de ovario, carcinoma de mama, CPNPC y en los estudios de fase 2 sobre sarcoma de Kaposi ya se presentaron en forma de tabla por grupo de tratamiento. Además se han informado raros casos durante la experiencia posterior a la comercialización o de otros estudios. La frecuencia y la severidad de los eventos adversos generalmente fueron similares entre 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 pueden tener toxicidad hematológica, infecciones y neutropenia febril con mayor frecuencia y de mayor severidad. Estos pacientes requieren una menor 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 utilizado de la dosis que se observó en los pacientes tratados con Paclitaxel. La neutropenia, la principal toxicidad hematológica, fue dependiente de la dosis y del régimen, y en general se revirtió rápidamente. Entre las pacientes tratadas en el estudio de fase 3 sobre segunda línea de tratamiento del carcinoma de ovario mediante la administración de infusiones de 3 horas de duración, el recuento de neutrófilos se redujo a menos de 500 células/mm³ en el 14% de las pacientes tratadas con una dosis de 135 mg/m² y en el 27% de las pacientes tratadas con una dosis de 175 mg/m² (p=0,005). En el mismo estudio, la neutropenia severa (<500 células/mm³) fue más frecuente con el régimen de infusión de 24 horas de duración que con el de 3 horas de duración; la duración de la infusión tuvo un mayor impacto 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 (brazo 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 ciclofosfamida más cisplatino mientras que los casos de neutropenia fueron del 15% y del 4%, respectivamente. En el brazo tratado con Paclitaxel - Cisplatino, hubo 35/1074 (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 la incidencia de neutropenia grado IV fue del 74% (Paclitaxel 135 mg/m²/infusión de 24 horas seguido de cisplatino) y del 65% (Paclitaxel 250 mg/m²/infusión de 24 horas seguido de cisplatino y G-CSF), comparada con un 55% entre los pacientes que recibieron cisplatino/etopósido. La fiebre fue frecuente (12 % de todos los ciclos de tratamiento). Se registraron episodios infecciosos en el 30% de todos 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, neumonía 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 o 175 mg/m², en forma de infusión de 3 horas de duración, respectivamente. Las complicaciones infecciosas más comúnmente informadas del tracto respiratorio superior. En la población de pacientes inmunosuprimidos con enfermedad avanzada por HIV y sarcoma de Kaposi relacionado con el sida de bajo riesgo, el 61% de los pacientes informó al menos una infección oportunista. Se recomienda una terapia de soporte, por ejemplo con G-CSF, en los pacientes que hubieran experimentado neutropenia severa. El 20% de los pacientes presentó una caída del recuento de plaquetas por debajo de 100.000 cel/mm³ por lo menos una vez durante el tratamiento, el 7% tuvo un recuento de plaquetas <50.000 cel/mm³ en el peor nadir. Se reportaron episodios hemorrágicos en el 4% de los pacientes de todos los ciclos de tratamiento y en el 14% del total de los pacientes, pero la mayoría de los episodios hemorrágicos fueron localizados y la frecuencia de los mismos no estuvo relacionada con la dosis o el régimen de la administración. Se observó anemia (Hb<11 g/dl) en el 78% de los pacientes y fue severa (Hb<8 g/dl) en el 16% de los casos. No se observó una relación consistente entre la dosis o el régimen y la frecuencia de la anemia. Entre los pacientes con niveles basales normales de hemoglobina, el 69% se tornó anémico durante el estudio pero sólo el 7% tuvo anemia severa. Fue necesario hacer transfusiones de glóbulos rojos en el 25% de los pacientes y en el 12% de los pacientes con niveles basales normales de hemoglobina.

Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes recibieron medicación previa antes del tratamiento con Paclitaxel. La frecuencia y la severidad de las RHS no se vieron afectadas por la dosis o por el régimen de administración de Paclitaxel. En el estudio de fase 3 sobre segunda línea de tratamiento del carcinoma de ovario, la infusión de 3 horas de duración no estuvo asociada a un mayor aumento de las RHS respecto de la infusión de 24 horas de duración. Se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 20% de todos los ciclos de tratamiento y en el 41% de todos los pacientes. Estas reacciones fueron severas en menos del 2% de los pacientes y en el 1 % de los ciclos de tratamiento. No se observaron reacciones severas después del ciclo 3 y los síntomas severos generalmente se produjeron durante la primera hora de la infusión de Paclitaxel. Los síntomas más comúnmente observados durante estas reacciones severas fueron disnea, acaloramiento, dolor de pecho y taquicardia. Las reacciones de hipersensibilidad menores fueron principalmente acaloramiento (28%), rash (12%), hipertensión (4%), disnea (2%), taquicardia (2%) e hipertensión (1%). La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad se mantuvo relativamente estable durante todo el período de tratamiento. Se han recibido escasos informes de casos de escalofríos y dolor de espalda asociados a reacciones de hipersensibilidad como parte del control continuo de la seguridad de Paclitaxel.

Reacciones Cardiovasculares

Se produjo hipotensión durante las 3 primeras horas de infusión en el 12% de todos los pacientes y en el 3% de todos los ciclos de tratamiento administrados. Se observó bradicardia durante las 3 primeras horas de infusión en el 3% de todos los pacientes y en el 1% de todos los ciclos de tratamiento. En el estudio de fase 3 sobre segunda línea de tratamiento del carcinoma de ovario, ni la dosis ni el régimen tuvieron efecto alguno sobre la frecuencia de hipotensión y bradicardia. Estos cambios en los signos vitales casi nunca provocaron síntomas y no requirieron tratamiento específico ni suspender el tratamiento.

La frecuencia de hipotensión y bradicardia no se vio influenciada por el tratamiento previo con antraciclinas. Se registraron eventos cardiovasculares significativos posiblemente relacionados con el tratamiento con Paclitaxel como único agente en aproximadamente el 1% de todos los pacientes. Estos eventos incluyeron casos de síncope, anomalías del ritmo, hipertensión y trombosis venosa. Uno de los pacientes con síncope tratado con 175 mg/m² de Paclitaxel en forma de infusión de 24 horas de duración tuvo hipotensión progresiva y murió. Entre las arritmias se incluyeron taquicardia ventricular asintomática, bigeminia y bloqueo AV completo que requirió la colocación de un marcapasos. Entre los pacientes con CPCNP tratados con Paclitaxel en combinación con cisplatino en el estudio de Fase 3, se observaron eventos cardiovasculares de significación en el 12-13%. Este aparente aumento de los eventos cardiovasculares posiblemente se deba a un aumento de los factores de riesgo cardiovascular que tienen los pacientes con cáncer de pulmón. Las anomalías electro cardiográficas durante el estudio generalmente no provocaron síntomas, no fueron limitantes de la dosis y no requirieron intervención. Se observaron anomalías electro cardiográficas en el 23% de todos los pacientes. Entre los pacientes que tenían un ECG normal antes de ingresar al estudio, el 14% tuvo un trazado anormal durante el estudio.

Las modificaciones electro cardiográficas más frecuentemente informadas fueron anomalías de re polarización no específicas, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal y latidos prematuros. Entre los pacientes con ECG normal en condición basal, el tratamiento previo con antraciclinas no afectó la frecuencia de las anomalías de ECG. Raramente se han informado casos de infarto de miocardio. Típicamente se han informado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que habían recibido otro tipo de quimioterapia, especialmente con antraciclinas. Se recibieron escasos informes de fibrilación auricular y taquicardia supra ventricular como parte del control continuo de la seguridad de Paclitaxel.

Reacciones Respiratorias

Se han recibido escasos informes de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y embolia pulmonar como parte del control continuo de la seguridad de Paclitaxel. Se han recibido escasos informes de neumonitis por radiación en pacientes concurrentemente sometidos a radioterapia.

Reacciones Neurológicas

La evaluación de la toxicidad neurológica se realizó de manera diferente en los estudios, según surge de los datos informados en cada estudio en particular. Además, la frecuencia y la severidad de las manifestaciones neurológicas estuvo influenciada por el tratamiento previo y/o concomitante con agentes neurotóxicos. En general, la frecuencia y la severidad de las manifestaciones neurológicas fueron dependientes de la dosis en los pacientes que recibieron PACLITAXEL como único agente. Se observó neuropatía periférica en el 60% de todos los pacientes (3% severa) y en el 52% (2% severa) de los pacientes que no tenían neuropatía preexistente. La frecuencia de neuropatía periférica aumentó con la acumulación de dosis. Se observaron síntomas neurológicos en el 27% de los pacientes después del primer ciclo de tratamiento y en el 34-51% de los pacientes entre el 2º y el 10º ciclo de tratamiento. La neuropatía periférica fue la causa de interrupción del tratamiento con Paclitaxel en el 1% de todos los pacientes. Los síntomas sensoriales normalmente mejoraron o se resolvieron al cabo de algunos meses de la interrupción del tratamiento con Paclitaxel. Las neuropatías preexistentes como consecuencia de tratamientos previos no son una contraindicación para el tratamiento con Paclitaxel. En el estudio Intergroup sobre primera línea de tratamiento del carcinoma de ovario, la neurotoxicidad incluyó casos de eventos neuromotores y neurosensoriales. El régimen de PACLITAXEL 175 mg/m² administrado en forma de infusión de 3 horas de duración más cisplatino 75 mg/m² produjo una mayor incidencia y una mayor severidad de la neurotoxicidad que el régimen de ciclofosfamida y cisplatino, 87% (21% severa) contra 52% (2% severa), respectivamente. No puede determinarse con precisión la duración de la neurotoxicidad de grado III o IV registrada en el estudio Intergroup

ya que no se recogieron las fechas de resolución de los eventos adversos en los formularios de informe de casos de este estudio y sólo se contaba con documentación de seguimiento completa sobre una minoría de pacientes. En el estudio GOG sobre primera línea de tratamiento del carcinoma de ovario se informó la toxicidad en función de la neuropatía periférica. El régimen de Paclitaxel 135 mg/m² administrado en forma de infusión de 24 horas de duración más cisplatino 75 mg/m² produjo una incidencia de neurotoxicidad similar a la del régimen de ciclofosfamida más cisplatino, 25% (3% severa) y 20% (0% severa), respectivamente. La comparación de la neurotoxicidad entre los estudios Intergroup y GOG sugiere que cuando se administra 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 24 horas (3%). 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 las pacientes con cáncer de ovario o mama tratadas con Paclitaxel como único agente. Se observaron síntomas neurosensoriales severos en el 13% de los pacientes con CPCNP tratados con Paclitaxel 135 mg/m² en forma de infusión de 24 horas de duración seguido de cisplatino 75 mg/m² y en el 8% de los pacientes con CPCNP tratados con cisplatino/etopósido. Salvo 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 neuroencefalopatía. Raramente se han informado casos de neuropatía autónoma con íleo paralítico como parte del control continuo de la seguridad de Paclitaxel. También se han informado casos de trastornos del nervio óptico y/o de la visión (escotomata centelleante), particularmente en pacientes que han recibido dosis mayores a las recomendadas. Estos efectos generalmente fueron reversibles. Sin embargo, los raros casos citados en la literatura de potenciales alteraciones visuales, sugieren daño permanente del nervio óptico. También se han recibido informes de ototoxicidad (pérdida de audición y tinnitus) posteriores a la comercialización.

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 todos los pacientes tratados experimentó artralgia/mialgia; el 8% experimentó síntomas severos. Los síntomas 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 síntomas musculoesqueléticos se mantuvo sin cambios a lo largo del tratamiento.

Reacciones Hepáticas

No se observó relación alguna entre las anomalías de la función hepática basal normal, se observaron aumentos en los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST (SGOT) en el 7%, 22% y 19% de los mismos, respectivamente. La exposición prolongada a Paclitaxel no estuvo asociada a toxicidad hepática acumulativa. Se han recibido algunos informes poco frecuentes de casos de necrosis hepática o encefalopatía 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 sospecha de neuropatía por HIV de severidad grado IV tuvo que interrumpir el tratamiento. Los otros cuatro pacientes tenían insuficiencia renal con aumento reversible de a creatinina sérica.

Reacciones Gastrointestinales

(GI): el 52%, 38% y 31% de todos los pacientes informaron náuseas/vómitos, diarrea y mucositis, respectivamente. Estas manifestaciones generalmente fueron de leves a moderadas. La mucositis fue dependiente del régimen y resultó más frecuente con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas de duración. En los pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el sida de bajo riesgo, se informaron náuseas/vómitos, diarrea y mucositis en el 69%, 79% y 28% de los mismos, respectivamente. Un tercio de los pacientes con sarcoma de Kaposi refirió tener diarrea 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 entre los pacientes tratados con Paclitaxel en combinación con cisplatino resultó ser mayor comprada 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 diferencia entre estos estudios respecto de los casos de diarrea severa. Hubo raros informes de obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica y deshidratación 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, en 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 inyección, incluidas 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 inyección. Estas reacciones fueron más frecuentes con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas de duración. Raramente se ha informado la recurrencia de las reacciones cutáneas en el sitio de una extravasación anterior después de la administración de Paclitaxel en un sitio diferente. Raramente se han informado casos de eventos más severos tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación cutánea, necrosis y fibrosis como parte de la supervisión continua de la seguridad de Paclitaxel. En algunos casos, la manifestación de la reacción en el sitio de inyección se produjo durante una infusión prolongada o bien entre semana y diez días después de la misma. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para las reacciones producidas por la extravasación. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorear el sitio de inyección para determinar toda posible infiltración durante la administración de la droga.

Otros eventos clínicos

Se observó alopecia en casi todos (87%) de los pacientes. Se han observado alteraciones cutáneas transitorias debido a reacciones de hipersensibilidad relacionadas con Paclitaxel pero no hubo otras toxicidades cutáneas significativamente asociadas a la administración de Paclitaxel. No cambios en las uñas (cambios en la pigmentación o decoloración del lecho de la uña) fueron poco frecuentes (2%). El 21% de todos los pacientes informó edema (17% de los cuales no tenía edema basal), sólo el 1% tuvo edema severo y ninguno de estos pacientes debió suspender el tratamiento. El edema generalmente fue focal y estuvo relacionado con la enfermedad. Se observó edema en 5% de todos los ciclos de tratamiento de los pacientes con condición basal normal y no aumentó a lo largo del estudio. Raramente se han informado casos de anomalías cutáneas relacionadas con la radiación o rash maculopapular, prurito, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, como parte del seguimiento continuo de la seguridad de Paclitaxel. Se han recibido informes de casos de astenia y malestar general como parte del control continuo de la seguridad de Paclitaxel. En el estudio de fase 3 con Paclitaxel 135 mg/m² durante 24 horas en combinación con cisplatino como primera línea de tratamiento del cáncer de ovario, el 17% de los pacientes informó atenia, porcentaje significativamente mayor que la incidencia del 10% observada en el brazo de control tratado con ciclofosfamida/cisplatino.

Exposición accidental

Se han informado disnea, dolor de pecho, ardor de ojos, dolor de garganta y náuseas como consecuencia de la inhalación de Paclitaxel. Se han informado casos de enrojecimiento y ardor después de la exposición tópica al producto.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce antídoto para la sobredosis de Paclitaxel. La complicación primaria de la sobredosificación consiste en supresión de la médula ósea, neuropatía periférica y mucositis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655
Hospital Dr. A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

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

PRESENTACIONES

Paclitaxel Kemex 30 mg solución Inyectable Envase conteniendo un 1 Frasco ampolla
Paclitaxel Kemex 100 mg solución Inyectable Envase conteniendo un 1 Frasco ampolla
Paclitaxel Kemex 150 mg solución Inyectable Envase conteniendo un 1 Frasco ampolla
Paclitaxel Kemex 300 mg solución Inyectable Envase conteniendo un 1 Frasco ampolla

**CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C
EN SU ENVASE ORIGINAL**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° 50237

Elaborado en: Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Revisión: 09-2013
farmacovigilancia@kemexlab.com

kemex
LABORATORIO