



PACLIKEBIR®
PACLITAXEL 30 mg / 5 ml
Solución Inyectable
Venta bajo receta archivada - Industria Argentina
Composición:
Cada fco. amp. de 30 mg / 5 ml contiene: PACLITAXEL 30,00 mg;
Ácido cítrico anhidro 10,00 mg;
Aceite de castor polioxietilado 2,65 g;
Alcohol etílico absoluto c.s.p. 5,00 ml.

PACLIKEBIR®
PACLITAXEL 30 mg / 5 ml
Solución Inyectable
Venta bajo receta archivada - Industria Argentina

Composición:
Cada fco. amp. de 100 mg / 16,7 ml contiene: PACLITAXEL 100,00 mg;
Ácido cítrico anhidro 33,33 mg;
Aceite de castor polioxietilado 8,83 g;
Alcohol etílico absoluto c.s.p. 16,70 ml.

PACLIKEBIR®
PACLITAXEL 100 mg / 16,7 ml
Solución Inyectable
Venta bajo receta archivada - Industria Argentina

Composición:
Cada frasco-ampolla de 150 mg / 25 ml contiene: PACLITAXEL 150 mg;
Ácido cítrico anhidro 50,00 mg;
Aceite de castor polioxietilado 13,25 g;
Alcohol etílico absoluto c.s.p. 25,00 ml.

PACLIKEBIR®
PACLITAXEL 150 mg / 25 ml
Solución Inyectable
Venta bajo receta archivada - Industria Argentina

Composición:
Cada frasco-ampolla de 150 mg / 25 ml contiene: PACLITAXEL 150 mg;
Ácido cítrico anhidro 50,00 mg;
Aceite de castor polioxietilado 13,25 g;
Alcohol etílico absoluto c.s.p. 25,00 ml.

PACLIKEBIR®
PACLITAXEL 300 mg / 50 ml
Solución Inyectable
Venta bajo receta archivada - Industria Argentina

Composición:
Cada fco. amp. de 300 mg / 50 ml contiene: PACLITAXEL 300 mg;
Ácido cítrico anhidro 100,00 mg;
Aceite de castor polioxietilado 26,50 g;
Alcohol etílico absoluto c.s.p. 50,00 ml.

PACLIKEBIR® Inyectable debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterápicos para el cáncer. Un manejo apropiado de posibles complicaciones es posible solo cuando existe un diagnósti-co adecuado y están rápidamente disponibles las facilidades para un tratamiento. Anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad severa caracterizadas por disnea e hipotensión requieren tratamiento, angioedema y urticaria generalizada pueden ocurrir en un 2% a 4% de los pacientes que reciben PACLITAXEL en el tratamiento clínico.

Han ocurrido reacciones fatales en pacientes a pesar de la premedicación. Todos los pacientes deben ser tratados previamente con corticoesteroides, Difenhidrami-na, y antagonistas H2. (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN). Los pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad severa al PACLITAXEL no deben ser re-expuestos a la droga. La terapia con PACLITAXEL no debe realizarse en pacientes con tumores sólidos con recuentos básales de neutrófilos menores de 1500 células/mm³ y no deben realizarse en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con HIV si el recuento basal de neutrófilos es menor de 1000 células/mm³. Para supervisar la ocurrencia de supresión de médula ósea, neutropenia primaria, que puede resultar severa y puede producir infecciones, se recomienda el recuento frecuente de células sanguíneas periféricas en todos los pacientes que reciben PACLITAXEL.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
PACLITAXEL es un nuevo agente antimicrotúbulo que promueve el ensamble de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y previene su despolimerización. Esta estabilidad resulta en la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos que es esencial para la interfase vital y para las funciones mitóticas de la célula. Además el PACLITAXEL induce series anormales o "bultos" de los microtúbulos a través del ciclo celular y múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

Siguiendo la administración endovenosa, la concentración plasmática del PACLITAXEL declina en una forma bifásica. La disminución rápida inicial represen-ta la distribución al compartimento periférico y la eliminación de la droga. La última fase se debe, en parte el relativamente bajo flujo de PACLITAXEL desde el compartimento periférico. Los parámetros farmacocinéticos de PACLITAXEL fueron determinados en estudios randomizados de fase 3 en pacientes con cáncer de ovario, con dosis de 135 y 175 mg/m², siguiendo durante 3 y 24 horas las infusiones, los resultados se muestran en la tabla siguiente.

Parámetros Farmacocinéticos - Valores principales						
Dosis (mg/m²)	Duración de infusión (hs.)	N (pacientes)	Cmáx (ng/ml)	AUC (0-∞)(ng.h/ml)	T1/2 (hs)	CU (l/h/m²)
135	24	2	195	6300	52.7	21.7
175	24	4	365	7993	15.7	23.8
135	3	7	2170	7952	13.1	17.7
175	3	5	3650	15007	20.2	12.2

Cmáx: concentración plasmática máxima
AUC (0-∞): Área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo desde tiempo cero hasta infinito.
CLt: Clearance corporal total.

Se observó que, con la infusión de 24 horas con PACLITAXEL, un 30% de aumento en la dosis (135 mg/m² versus 175 mg/m²) aumentó la Cmáx en 87%, mientras que el AUC (0-∞) se mantuvo proporcional. Sin embargo, con la infusión de 3 horas, para un 30% de aumento en la dosis, Cmáx y AUC (0-∞) aumentaron 68% y 89% respectivamente. El volumen de distribución aparente medio en el estado estacionario, con la infusión de 24 horas de PACLITAXEL, fue de 277 a 688 l/m², indicando una extensa distribución extravascular y/o unión a tejidos del paclitaxel. La farmacocinética del PACLITAXEL también fue evaluada mediante estudios de fase 1 y 2 en pacientes adultos con cáncer que recibieron dosis únicas de 15-135 mg/m² administrados por infusión de 1 hora (n=15), 30-275 mg/m² administrados por infusión de 6 horas (n=36), y 200-275 mg/m² administrados por infusión de 24 horas (n=54). Los valores para CLt y volumen de distribución eran consistentes con los resultados en el estudio de fase 3. La farmacocinética del PACLITAXEL en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con HIV ha sido estudiada. Estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas de suero humano, mientras se usan concentraciones de PACLITAXEL que van desde 0.1 a 50 ug/ml, indican que entre 89%-98% de la droga esta unida; la presencia de Cimetidina, Ranitidina, Dexametasona, o Difenhidramina no afectaron la unión a proteínas del PACLITAXEL. Luego de la administración endovenosa de dosis que van desde 15 mg/m² hasta 275 mg/m² de PACLITAXEL como infusiones de 1,6, o 24 horas, los valores de la media para la recuperación urinaria acumulativa de la droga inalterada fue de 1.3% a 12.6% de la dosis, lo que indica un extenso clearance no renal. En cinco pacientes se administraron dosis de 225 o 250 mg/m² de PACLITAXEL radiomarcado como una infusión de 3 horas, una media de 71% de la radiactividad se excretó en las heces en 120 horas, y se recuperó 14% en la orina. El total de la radiactivi-dad recuperada fue de 56% a 101% de la dosis. PACLITAXEL representó una media de 5% de la radiactividad recuperada en las heces, aún cuando el metaboli-to, principalmente 6-hidroxiapclitaxel, se consideró para el equilibrio. Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y cortes de tejido mostraron que el PACLITAXEL se metaboliza principalmente a 6-hidroxiapclitaxel por la isozima CYP2C8 del citocromo P450; y a dos metabolitos menores,3'-p-hidroxiapclitaxel y 6α,3'-p-dihidroxiapclitaxel, pro CYP3A4. *In vitro* el metabolismo del paclitaxel a 6α-hidroxiapclitaxel fue inhibido por varios agentes (ketoconazol, verapamilo, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, tenipósido, etopósido, y vincristina), pero las concentraciones usadas excedieron aquellas halladas *in vivo* siguiendo las dosis terapéuticas normales.Testosterona, 17α-etinil estradiol, ácido retinoico, y quercetina, un inhibidor específico de CYP2C8, también inhibe la formación de 6α-hidroxiapclitaxel *in vitro*. La farmacocinética del PACLITAXEL puede también ser alterada *in vivo* como resultado de las interacciones con compuestos que son substratos, inductores, o inhibidores de CYP2C8 y/o CYP3A4. (ver PRECAUCIONES: Interacciones). El efecto de disfunciones hepáticas o renales sobre la disposición del PACLITAXEL no ha sido investigado. La posible interacción de PACLITAXEL con drogas administradas concomitante-mente no ha sido formalmente investigada.

INDICACIONES
PACLITAXEL esta indicado como primera línea y terapia subsecuente para el tratamiento de carcinoma de ovario avanzado. Como terapia de primera línea, PACLITAXEL se indica en combinación con Cisplatino. PACLITAXEL esta indicado para el tratamiento de cáncer de mama luego del fracaso de quimioterapia de combinación para enfermedad metastásica o que recaiga dentro de 6 meses de quimioterapia del adyuvante. La terapia anterior debe de haber incluido una antraciclina a menos que esté clínicamente contraindicado. PACLITAXEL, en combinación con cisplatino, está indicado como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón no a células pequeñas, en pacientes que no son candidatos potenciales para una cirugía curativa y/o terapia radiactiva. PACLITAXEL esta indicado como terapia de segunda línea en el sarcoma de Kaposi relacionado al SIDA.

CONTRAINDICACIONES
PACLITAXEL esta contraindicado en pacientes que tengan una historia de reacciones de hipersensibilidad a PACLITAXEL o a otras fórmulas que contengan los mismos excipientes. PACLITAXEL no debe ser utilizado en pacientes con

tumores sólidos que tengan un recuento basal de neutrófilos <1500 células/mm³ o en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA con recuento basal de neutrófilos < 1000 células/mm³.

ADVERTENCIAS

Anafilaxia y severas reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por disnea e hipotensión requieren tratamiento, angioedema y urticaria generalizada pueden ocurrir en 2% a 4% de los pacientes que reciben PACLITAXEL en tratamientos clínicos. Han ocurrido reacciones fatales en pacientes a pesar de la pre-medicación. Todos los pacientes deben ser pretratados con corticosteroides, Difenhidra-mina, y antagonista H2 (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN). Los pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad severa no deben ser re-expuestos a la droga. La supresión de médula ósea (principalmente neutropenia) es dosis dependiente y es la toxicidad que limita la dosis.

El nadir del recuento de neutrófilos sucede a una media de 11 días. PACLITAXEL no debe ser administrado a pacientes con recuento basal de neutrófilos menores que 1500 células/mm³ (<100 células/mm³ en pacientes con SK). Se debe instaurar un frecuente monitoreo de los recuentos sanguíneos durante el tratamiento con PACLITAXEL. Los pacientes no deben ser retratados con subsecuentes ciclos de PACLITAXEL hasta que se recupere el nivel de neutrófilos a >1500 células/mm³ (>1000 células/mm³ en pacientes con SK) y recuperación del número de plaquetas a niveles > 100000 células/mm³. Severas anomalidades de conducción han sido documentadas en <1% de los pacientes durante la terapia con PACLITAXEL y en algunos casos se requirió la instalación de un marcapasos. Si los pacientes desarrollan anomalidades significativas en la conducción cardiaca durante la infusión con PACLITAXEL debe ser administrada una terapia apropiada y debe ser llevado a cabo un monitoreo cardiaco durante subsecuentes terapias con PACLITAXEL.

Embarazo: PACLITAXEL puede producir daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. La administración de PACLITAXEL durante el periodo de la organogénesis en conejos a dosis de 3.0 mg/kg/día (alrededor de 0.2 de la dosis máxima recomendada a humanos en base a mg/m²) causó embriotoxicidad y fetotoxicidad, indicado por la mortalidad intrauterina, incremento de la reabsorción y aumento de la muerte fetal. También fue observada toxicidad materna a esas dosis. No se observaron efectos teratogénicos a 1.0 mg/kg/día (alrededor de 1.5 de la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/m²); el potencial teratogénico no ha podido ser evaluado a dosis más elevadas debido a la extensa mortalidad fetal.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si PACLITAXEL es usado durante el embarazo o si la paciente llega a embarazarse mientras recibe esta droga, la paciente debe ser informada sobre el potencial peligro para el feto. Mujeres de potencial maternidad deben ser advertidas para evitar el embarazo.

PRECAUCIONES

No se recomienda el contacto de la solución sin diluir con equipos o dispositivos de PVC (plástico de cloruro de polivinilo) usados para preparar soluciones para infusión. Con el fin de minimizar la exposición del paciente a plásticos DEHP (di-(2-etilhexil)ftalato), los cuales pueden ser lixiviados de las bolsas o sets de PVC para infusión, las soluciones de PACLITAXEL diluido deben ser preferentemente guardados en botellas (vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrados a través de equipos de administración forrados de polietileno.

PACLITAXEL puede ser administrado a través de un filtro en línea con una membrana microporosa no mayor de 0.22 micrones. Usar un dispositivo filtrante tal como IVEX-2® el cual incorpora una corta tubuladura de entrada y salida cubierta de PVC que no produce un lixiviado significativo de DEHP.

Interacciones: en tratamientos de fase 1 usando dosis crecientes de PACLITAXEL (110-200 mg/m²) y cisplatino (50 a 75 mg/m²) dadas en infusiones secuenciales; la mielosupresión fue mas profunda cuando PACLITAXEL se administró luego del cisplatino que cuando la frecuencia fue alternada (EJ. PACLITAXEL antes de cisplatino). Los datos de farmacocinética de aquellos pacientes demostraron una disminución del clearance de PACLITAXEL de aproximadamente 33% cuando PACLITAXEL fue administrado siguiendo al cisplatino.

El metabolismo de PACLITAXEL es catalizado por las isozimas CYP2C8 y CYP3A4 de citocromo P450. En ausencia de estudios formales de interacción de drogas debe tenerse cuidado cuando se administra PACLITAXEL concomitante-mente con conocidos substratos o inhibidores de las isozimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo 450 (ver FARMACOLOGIA CLÍNICA).

No ha sido evaluada en tratamientos clínicos la potencial interacción del PACLITAXEL, como sustrato de CYP3A4 e inhibidores de la proteasa (Ritonavir, saquinavir, indinavir y Nelfinavir), los cuales son substratos y/o inhibidores de CYP3A4.

Datos en la literatura sugieren que los niveles plasmáticos de doxorubicina (y su metabolito activo doxorubicinol) pueden aumentar cuando paclitaxel y doxorubici-na se usan en combinación.

Hematología: la terapia con PACLITAXEL no debe ser administrada en pacientes con recuento basal de neutrófilos menores que 1500 células/mm³. Con el fin de monitorear la aparición de mielotoxicidad, se recomienda realizar un frecuente recuento de células de sangre periférica en pacientes que reciben PACLITAXEL. Los pacientes no deben ser re-tratados con ciclos subsecuentes de PACLITAXEL

hasta que recuperen el nivel de neutrófilos a un número mayor de 1500 células/m-m³ y de plaquetas a un número mayor de 100000 células/mm³. En el caso de neutropenia severa (<500 células/mm³ durante siete días o más) durante el curso del tratamiento con PACLITAXEL, se recomienda una reducción del 20 % en la dosis para cursos subsecuentes de la terapia. Para pacientes con enfermedad de HIV avanzado y poco riesgo de sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA, el tratamiento con PACLITAXEL puede ser iniciado y repetido, a dosis recomendadas para esa enfermedad, si el recuento de neutrófilos es al menos de 1000 células/mm³.

Reacciones de hipersensibilidad: no deben ser tratados con PACLITAXEL aquellos pacientes con historia de reacciones de hipersensibilidad a los productos que contienen Cremophor®. Con el fin de evitar la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad, todos los pacientes tratados con PACLITAXEL deben ser pre-medicados con corticoesteroides (tal como dexametasona), Difenhidramina y antagonistas H2 (tal como cimetidina o ranitidina). Síntomas menores como rubor, reacciones dérmicas, disnea, hipotensión o taquicardia no requieren interrumpir la terapia. Sin embargo, reacciones severas tales como hipotensión, requieren tratamiento, disnea requiere broncodilatadores, angioedema y urticaria generaliza-da requieren la inmediata discontinuación del tratamiento con PACLITAXEL y terapia sintomática agresiva. Aquellos pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad no deben ser re-expuestos a PACLITAXEL. **Cardiovascular:** durante la administración de PACLITAXEL se han observado hipotensión, bradicardia e hipertensión, pero que generalmente no requirieron tratamiento. Ocasionalmente la infusión de PACLITAXEL puede ser interrumpida o discontinuada debido a hipertensión inicial o recurrente. Se recomienda un frecuente monitoreo de los signos vitales, particularmente durante la primer hora de infusión de PACLITAXEL. No se requiere monitoreo cardíaco permanente, excepto en pacientes con serias anomalidades de la conducción (ver ADVERTEN-CIAS).

Sistema Nervioso: aunque la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de sintomatología severa es inusual y requiere una reducción de la dosis del 20% para todos los tratamientos subsecuentes con PACLITAXEL.

Hepático: existe evidencia que la toxicidad del PACLITAXEL es promovida en aquellos pacientes con las enzimas hepáticas aumentadas. Se requiere cuidado cuando se administra PACLITAXEL a pacientes con daño hepático moderado o severo y debe considerarse un ajuste de la dosis.

Reacciones en el sitio de aplicación: las reacciones en el sitio de aplicación, incluyendo las reacciones secundarias a la extravasación, fueron generalmente leves y consistieron en eritema, decoloración de la piel, o tumefacción de la piel en el sitio de aplicación. Estas reacciones han sido observadas mas frecuentemente con infusiones de 24 horas que con infusiones de 3 horas. Raramente se ha informado la recurrencia de reacciones en la piel en el sitio de una extravasación previa cuando se administra PACLITAXEL en un sitio diferente ("recall"). Raramente se reportan eventos mas severos tales como flegbitis, celulitis, induración, exfoliación epitelial, necrosis y fibrosis. En algunos casos el comienzo de la reacción en el sitio de aplicación ocurre tanto durante la infusión prolongada como en un periodo posterior de una semana a diez días.

No se conoce hasta ahora un tratamiento específico para las reacciones por extravasación. Dada la posibilidad de una extravasación, es aconsejable monitorear el sitio de infusión por posibles infiltraciones durante el periodo de administración de la droga.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de la Fertilidad: no ha sido estudiada la potencial carcinogénesis del PACLITAXEL.

PACLITAXEL ha mostrado ser clastogénico in vitro (aberración cromosómica en linfocitos humanos) e *in vivo* (Test de micronúcleos en ratones). PACLITAXEL no resultó mutagénico en el Test de Ames o en el Ensayo de Mutación Génica CHO/HGPRT. La administración de PACLITAXEL, antes o durante el apareamiento, produjo una disminución de la fertilidad en ratas hembras y machos en dosis iguales o mayores de 1 mg/kg/día (aproximadamente 0.04 de la dosis diaria máxima recomendada para humanos en base a mg/m²). A esas dosis PACLITAXEL causó fertilidad reducida y disminución de los índices reproductivos, y aumentó la embrio y fetotoxicidad. (ver ADVERTENCIAS).

Embarazo: Categoría D. (ver ADVERTENCIAS).

Lactancia: No se sabe si la droga es excretada en la leche humana. Durante un estudio en ratas, se realizó un tratamiento de administración endovenosa de PLACLITAXEL marcado con carbono-14 a ratas a los 9 y 10 días posteriores al parto, y se observó que la concentración de radiactividad en la leche fue tan alta como en el plasma y disminuyó paralelamente a la concentración plasmática. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y a las potenciales serias reacciones adversas en niños pequeños, se recomienda discontinuar el amamantamiento mientras se recibe la terapia con PACLITAXEL.

Uso pediátrico: la seguridad y efectividad del PACLITAXEL no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

Existen reportes de toxicidad en el Sistema Nervioso Central (SNC) (raramente asociado con la muerte) en un tratamiento clínico en un paciente pediátrico que fue infundido con PACLITAXEL durante 3 horas en dosis que van desde 350 mg/m² hasta 420 mg/m². La toxicidad probablemente es más atribuible a la alta dosis de etanol que compone el vehículo del PACLITAXEL que fue administrado en un corto tiempo de infusión. El uso concomitante de antihistamínicos puede intensificar ese efecto. Aunque el efecto del PACLITAXEL por si mismo no puede descontarse, la alta dosis usada en este estudio (más del doble de la dosis recomendada en adultos) debe considerarse en la evaluación de la seguridad del uso de PACLITAXEL en esa población.

REACCIONES ADVERSAS

Análisis agrupado de los efectos adversos experimentados a partir del estudio de un único agente: efectos adversos observados (basado en el peor análisis del curso) en pacientes con tumores recibiendo PACLITAXEL como único agente y PACLITAXEL concomitantemente con Cisplatino, ver tabla 1.

*Los datos de esta tabla están basados en experiencias sobre 812 pacientes (493 con carcinoma de ovario y 319 con carcinoma de mama) agrupados en 10 estudios que recibían tratamiento inyectable sólo del agente PACLITAXEL. Doscientos selenta y seis pacientes fueron tratados con dosis desde 135 mg/m² hasta 300 mg/m² administradas en 4 horas, durante ocho estudios de fase 2 con PACLITA-XEL. Trescientos un pacientes fueron tratados en un estudio randomizado de fase 3 de cáncer de ovario en el cual se comparan dos dosis diferentes (135 mg/m² ó 175 mg/m²) y dos programas (3 ó 24 horas) de PACLITAXEL. Doscientos y treinta y seis pacientes con cáncer de mama recibieron PACLITAXEL (135 ó 175 mg/m²) administrados en tres horas en un estudio controlado. Ninguna de las toxicidades observadas fueron claramente influenciadas por la edad.

Sarcoma de Kaposi: se estudiaron los efectos adversos en 85 pacientes con sarcoma de Kaposi tratados con dos esquemas diferentes de PACLITAXEL como único agente. Se demostró que la toxicidad fue más pronunciada cuando se utilizó PACLITAXEL en una dosis de 135 mg/m² cada 3 semanas que cuando se utilizó PACLITAXEL en dosis de 100 mg/m² cada 2 semanas. Notablemente, los más comunes con el esquema anterior fueron: neutropenia severa (76% vs 35%), neutropenia febril (55% vs 9%), e infecciones oportunistas (76% vs 54%). Debe notarse que el 26% de los 85 pacientes recibieron concomitantemente inhibidores de la proteasa cuyos efectos sobre el metabolismo del PACLITAXEL no han sido estudiados aún.

Hematológicos: la supresión de médula ósea fue la principal toxicidad limitante de la dosis de PACLITAXEL. La neutropenia, la toxicidad hematológica más importan-te, fue dependiente tanto de la dosis como del esquema de administración, y generalmente fue rápidamente reversible. Entre los pacientes con cáncer de ovario (estudios de fase 3) tratados con infusiones de 3 horas, el recuento de neutrófilos declinó por debajo de 500 células/mm³ en 13% de los pacientes tratados con una dosis de 135 mg/m² comparado con un 27% a una dosis de 175 mg/m². En el mismo estudio, la neutropenia severa (< 500 cel/mm³) fue más frecuente con las infusiones de 24 horas que con las de 3 horas; la duración de la infusión tiene un mayor impacto que la dosis en la mielosupresión. La neutropenia no parece aumentar con las exposiciones acumulativas, y tampoco ser ni más frecuente ni más severa en pacientes previamente tratados con radioterapia. La fiebre fue frecuente (12% de las administraciones). Episodios infecciosos ocurrieron en 30% de todos los pacientes y 9% de todas las administraciones; este episodio fue fatal en 1% de todos los pacientes, e incluyó sepsis, neumonía y peritonitis. Infecciones de las vías urinaria y del tracto respiratorio superior fueron las complicaciones infecciosas más frecuentemente reportadas. En la población de pacientes inmunosuprimidos con enfermedad de HIV avanzada y bajo riesgo de sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA, el 61% de los pacientes reportó al menos una infección oportunista.

Para aquellos pacientes que hayan experimentado una neutropenia severa se recomienda el uso de una terapia de soporte, incluyendo G-CSF (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). La trombocitopenia fue excepcional, y casi nunca severa (<50000 cel/mm³). El 20% de los pacientes experimentó una caída del recuento de plaquetas por debajo de 100000 cel/mmm³ al menos una vez durante el tratamiento; el 7% tuvo un recuento < 50000 cel/mm³ en el peor momento de su disminución. Episodios hemorrágicos fueron reportados en el 4% de todos las administraciones y en 14% de todos los pacientes, pero la mayoría de los episodios hemorrágicos fueron localizados y la frecuencia de estos eventos no estaba relacionada con la dosis y el esquema de aplicación de las inyecciones de PACLITAXEL. La anemia (Hb < 11 g/dl) fue observada en el 78% de todos los pacientes y fue severa (Hb < 8 g/dl) en el 16% de los casos. No se halló una correlación consisten-te entre la frecuencia de aparición de la anemia y la dosis o el esquema de administración. Entre todos los pacientes con hemoglobina basal normal, el 69% se tornó anémico durante el estudio pero sólo el 7% tuvo anemia severa. Se requirió transferencia de eritrocitos en el 25% de todos los pacientes y en el 12% de aquellos que tuvieron niveles de Hb basal normal.

Reacciones de hipersensibilidad (HSRs): todos los pacientes recibieron medicación previamente a la administración de PACLITAXEL (ver ADVERTEN-CIAS y PRECAUCIONES: reacciones de hipersensibilidad). La frecuencia y severidad de los HSRs no se vieron afectados por la dosis o el esquema de administración. Las reacciones de hipersensibilidad se observaron en el 20% de todas las administraciones y en el 41% de todos los pacientes. Estas reacciones fueron severas en menos del 2% de los pacientes y en menos del 1% de todas las administraciones. No se observaron reacciones severas después de las tres horas de administración y los síntomas severos ocurrieron generalmente dentro de la primer hora de infusión con PACLITAXEL. Los síntomas más frecuentes observa-dos durante esas reacciones severas fueron: disnea, ruborizarse, dolor en el pecho y taquicardia. Las reacciones de hipersensibilidad menores consistieron principal-mente en ruborizarse (28%), rash (12%), hipotensión (4%), disnea (2%), taquicar-dia (2%) e hipertensión (1 %). La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad permaneció relativamente estable durante la totalidad del periodo de tratamiento. Raramente se reportó escalofríos y dolor de espaldas en asociación con reacciones de hipersensibilidad.

Cardiovascular: Hipotensión: durante las primeras 3 horas, en el 12% de todos los pacientes y en el 3% de todas las administraciones. Bradicardia: durante las primeras 3 horas de infusión, ocurrió en un 3% de todos los pacientes y en un 1%

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

de todas las administraciones. Los cambios en estos signos vitales en la mayoría de los casos no producen síntomas y no requieren una terapia específica ni la interrupción de tratamiento. La frecuencia de aparición de la taquicardia y la hipotensión no cambia con el tratamiento previo con antraciclina.

Eventos cardiovasculares significativos posiblemente relacionados con PACLITAXEL como único agente, ocurrieron en aproximadamente 1% de los pacientes. Estos eventos incluyen: síncope, anomalidades rítmicas, hipertensión y trombosis venosa.

Uno de los pacientes con síncope tratado con PACLITAXEL 175 mg/m² en 24 horas tuvo hipotensión progresiva y murió.

Las arritmias, incluida la taquicardia ventricular asintomática, bloqueo AV completo y bigémino requieren la colocación de un marcapaso. Anormalidades en el electrocardiograma (ECG) fueron comunes entre pacientes en línea de base. En el estudio, los ECG con anomalidades, generalmente no resultaron en síntomas y no requirieron tratamiento ni interrupción de la administración de PACLITAXEL.

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Neurológicos: la frecuencia y severidad de las manifestaciones neurológicas fueron dependientes de la dosis, pero no influenciadas por la duración de la infusión. Se observó neuropatía periférica en el 60% de todos los pacientes (3% severa) y en el 52% (2% severa) de los pacientes sin neuropatía preexistente. La frecuencia de la neuropatía periférica aumentó con las dosis acumulativas. Síntomas neurológicos fueron observados en 27%-51% de los pacientes luego de la primer administración del tratamiento y en un 34%-51% en las administraciones 2 a 10. La neuropatía periférica fue la causa de la suspensión en el 1 % de todos los pacientes. Los síntomas sensoriales mejoran o se resuelven luego de varios meses de suspender PACLITAXEL. La incidencia de los síntomas neurológicos no aumentó en el grupo de los pacientes previamente tratados con cisplatino.

Neurópatas preexistentes, resultado de terapias anteriores, no son una contraindicación para la terapia con PACLITAXEL. En pacientes con NSCLC la administración de PACLITAXEL seguida de cisplatino resultó en una mayor incidencia de severa neurotoxicidad comparada con pacientes que tomaron PACLITAXEL como único agente en el tratamiento de cáncer de ovario o de mama. Se observaron severos síntomas neurosensoriales en el 13% de los pacientes con NSCLC que recibían PACLITAXEL 135 mg/m² en infusiones de 24 horas seguidas de cisplatino 75 mg/m² y en el 8% de los pacientes con NSCLC que recibían cisplatino/etopósido.

A diferencia de la neuropatía periférica, se han reportado raramente (<1%) eventos neurológicos serios que sigan a la administración de PACLITAXEL, ellos incluyen: ataques de "grand mal", síncope, ataxia y neuroencefalopatía. **Artralgia/Mialgia**: No existe una relación consistente entre la dosis y el esquema de administración de PACLITAXEL y la frecuencia o severidad de artralgia/mialgia. 60% de todos los pacientes tratados experimentaron artralgia/mialgia; 8% experimentó síntomas severos. Los síntomas en general fueron transientes, ocurrieron dos o tres días después de la administración de PACLITAXEL y se resolvieron en pocos días. La frecuencia y severidad de los síntomas musculoesqueléticos permanecieron invariables durante el período del tratamiento.

Hepáticos: No se ha observado relación entre anomalidades de la función hepática y la dosis o esquema de administración de PACLITAXEL. Entre los pacientes con funcionalidad hepática normal al comienzo del tratamiento se observó que: 7% aumento de bilirrubina, 22% aumento de fosfatasa alcalina y 19% aumento de ASAT (GOT). La prolongada exposición al PACLITAXEL no se asocia con toxicidad hepática acumulativa. Raramente se reportó necrosis hepática y encefalopatía hepática que condujo a la muerte. **Renal**: Entre los pacientes con Sarcoma de Kaposi tratados con PACLITAXEL, 5 pacientes tuvieron toxicidad renal de severidad grado III y IV. Un paciente con sospechada nefropatía HIV con grado de severidad IV debió suspender la terapia con paclitaxel. Los otros cuatro pacientes tuvieron insuficiencia renal con elevación reversible de la creatinina sérica.

Gastrointestinal: Fueron reportados náuseas y vómitos: 52%, diarrea: 38% y mucositis: 31% de todos los pacientes. Estas manifestaciones fueron usualmente de suaves a moderadas. La mucositis fue dependiente del esquema de administración y ocurrió más frecuentemente con infusiones de 24 horas que con aquellas de 3 horas. En aquellos pacientes con bajo riesgo de sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA, se reportaron náuseas y vómitos: 69%, diarrea: 79% y mucositis: 28% de los pacientes. Un tercio de los pacientes con sarcoma de Kaposi informó tener diarrea antes de comenzar el estudio. Raramente se reportaron casos de obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica y deshidratación.También fueron raros los reportes de enterocolitis neutropénica (typhlitis), a pesar de la coadministración de G-CSF, y fue observada tanto en pacientes que recibían sólo PACLITAXEL como en aquellos con otros agentes quimioterápicos en combinación.

Reacción en el sitio de inyección: las reacciones en el sitio de inyección, incluyendo aquellas secundarias a una extravasación, fueron generalmente suaves y consistieron en eritema, ablandamiento, decoloración epitelial, o hinchazón en el sitio de aplicación. Estas reacciones fueron más frecuentemente observadas cuando se aplicaron infusiones de 24 horas que de 3 horas.. Raramente se ha informado la recurrencia de reacciones en la piel en el sitio de una extravasación previa cuando se administra PACLITAXEL en un sitio diferente ("recall"). Raramente se reportan eventos más severos tales como flebitis, celulitis, induración, exfoliación epitelial, necrosis y fibrosis. En algunos casos el comienzo de la reacción en el sitio de aplicación ocurre tanto durante la infusión prolongada como en un período posterior de una semana a diez días.

No se conoce hasta ahora un tratamiento específico para las reacciones por extravasación. Dada la posibilidad de una extravasación, es aconsejable monitorear el sitio de infusión por posibles infiltraciones durante el período de administración de la droga.

Otros efectos clínicos: Alopecia se observó en casi todos los pacientes (87%). Se han observado cambios epiteliales transientes debido a reacciones de hipersensibilidad relacionada al PACLITAXEL, pero ninguna otra toxicidad epitelial fue significativamente asociada con la administración de PACLITAXEL. Cambios en las uñas, tales como pigmentación o decoloración del lecho ungueal, fueron poco comunes (2%). Edema fue reportado en el 21% de los pacientes, sólo 1% presentó síntomas severos y ninguno debió interrumpir el tratamiento. El edema fue generalmente focalizado y relacionado con la enfermedad. Existen reportes de astenia y malestar. En el estudio fase 3 con PACLITAXEL 135 mg/m² en 24 horas combinado con cisplatino como terapia de primera línea para el cáncer de ovario, la astenia fue reportada en el 17% de todos los pacientes.

Exposición Accidental: En inhalación, disnea, dolor de pecho, ardor en los ojos, ardor de garganta y náuseas. En exposición tópica, hormigueo, ardor, enrojecimiento.

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia

Pacilitaxel, el fármaco más utilizado en quimioterapia