

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	PACLITAXEL 6 mg/mL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución concentrada para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	6 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 vial de vidrio incoloro con 16,7 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Solan, India.
<b>Fabricante, país:</b>	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Solan, India. Planta Baddi 2.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-03-179-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	24 de noviembre de 2003
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Paclitaxel	
* La cantidad está basada en la valoración al 100 % p/p en base anhidra y contenido nulo de agua de paclitaxel.	6.0 mg*
Ricinoleato Macrogolglicerol	530.0 mg
Etanol anhidro	393.0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30° C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Paclitaxel está indicado como terapia de primera línea y subsecuente para el tratamiento de carcinoma de ovario avanzado. Como terapia de primera línea Paclitaxel está indicado en combinación con cisplatino.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama de nodo positivo administrado secuencialmente a quimioterapia estándar de combinación conteniendo doxorubicina.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento de cáncer de mama luego del fallo de quimioterapia de combinación para la enfermedad metastásica o recaída dentro de 6 meses

de quimioterapia adyuvante. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina a menos que sea clínicamente contraindicado.

Paclitaxel en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas en pacientes que no son candidatos para cirugía potencialmente curativa y/o terapia de radiación.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento de segunda línea de sarcoma Kaposi relacionado con SIDA.

#### **Contraindicaciones:**

Paclitaxel está contraindicado en pacientes que tienen un historial de reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel u otras drogas formuladas con Polyoxyl 35 aceite de ricino.

Paclitaxel no debe ser utilizado en pacientes con tumores sólidos que tienen recuento básico de neutrófilos  $< 1500$  células/mm<sup>3</sup> o en pacientes con sarcoma Kaposi relacionado con SIDA con recuentos básicos de neutrófilos  $< 1000$  células/mm<sup>3</sup>.

#### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Anafilaxis y reacciones de hipersensibilidad severa caracterizadas por disnea e hipotensión que requieren tratamiento, angioedema y urticaria generalizada han sido reportados en 2%-4% de los pacientes que reciben paclitaxel. Han ocurrido reacciones fatales en pacientes a pesar de la premedicación. Todos los pacientes deben ser pretratados con corticosteroides, difenhidramina y antagonistas de H<sub>2</sub>. Los pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad severa a paclitaxel no deben ser retratados con la droga.

La supresión de médula ósea (neutropenia primaria) depende de la dosis y es la toxicidad limitante de la dosis. Los nadires de neutrófilos han sido reportados a una mediana de 11 días. Paclitaxel no debe ser administrado a pacientes con recuentos básicos de neutrófilos de menos de 1500 células/mm<sup>3</sup> ( $< 100$  células/mm<sup>3</sup> para pacientes con KS). El monitoreo frecuente de los recuentos sanguíneos debe instituirse durante el tratamiento con paclitaxel. Los pacientes no deben ser tratados con ciclos subsecuentes de paclitaxel hasta recuperación de neutrófilos a un nivel de  $> 1500$  células/mm<sup>3</sup> y recuperación de plaquetas a un nivel de  $> 100000$  células/mm<sup>3</sup>.

Anormalidades severas de conducción han sido documentadas en menos de 1% de los pacientes durante la terapia con paclitaxel en algunos casos requiriendo colocación de marcapasos. Si los pacientes desarrollan anomalías de conducción significativas durante la administración de paclitaxel debe administrarse terapia apropiada y debe realizarse monitoreo cardíaco continuo durante la terapia subsecuente con paclitaxel.

No se recomienda el contacto del concentrado sin diluir con equipamientos o dispositivos con plastificante cloruro de polivinilo (PVC) utilizados para preparar soluciones para infusión. Para minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP [di-(2-etilexil)ftalato], el cual puede ser lixiviado de las bolsas de infusión o sets de PVC, las soluciones diluidas de paclitaxel deben ser preferentemente almacenadas en botellas (vidrio, polipropileno) o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) y administradas a través de sets de administración de polietileno.

Paclitaxel debe ser administrado a través de un filtro en línea con membrana microporosa no mayor a 0.22 micrones. El uso de dispositivos de filtros como filtros IVEX-2 que incorporan tuberías cortas recubiertas de PVC en la entrada y salida no ha resultado en lixiviación significativa de DEHP.

Hematología:

La terapia de paclitaxel no debe ser administrada a pacientes con recuentos base de neutrófilos menores a 1500 células/mm<sup>3</sup>. Para monitorear la ocurrencia de mielotoxicidad se recomienda que los recuentos frecuentes de sangre periférica sean realizados en todos los pacientes que reciben paclitaxel. Los pacientes no deben ser tratados con ciclos subsecuentes de Paclitaxel hasta recuperación de neutrófilos a un nivel > 1500 células/mm<sup>3</sup> y recuperación de plaquetas a un nivel > 100000 células/mm<sup>3</sup>. En el caso de neutropenia severa (< 500 células/mm<sup>3</sup> por siete días o más) durante un curso de terapia de paclitaxel se recomienda una reducción de la dosis del 20% para cursos subsecuentes de la terapia.

Para pacientes con enfermedad HIV avanzada y riesgo pobre de sarcoma Kaposi relacionado con SIDA, paclitaxel, a la dosis recomendada para esta enfermedad, puede ser iniciado y repetido si el recuento de neutrófilos es al menos 1000 células/mm<sup>3</sup>.

Reacciones de hipersensibilidad:

Los pacientes con historial de reacciones de hipersensibilidad severa a productos conteniendo paclitaxel u otras drogas formuladas con Polyoxyl 35 aceite de ricino no deben ser tratados con Paclitaxel. Para evitar la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad severa todos los pacientes tratados con Paclitaxel deben ser premedicados con corticosteroides (como dexametasona), difenhidramina y antagonistas de H<sub>2</sub> (tales como cimetidina o ranitidina). Síntomas menores tales como enrojecimiento, reacciones de la piel, disnea, hipotensión o taquicardia no requieren interrupción de la terapia. Sin embargo, reacciones severas, tales como hipotensión que requiere tratamiento, disnea que requiere broncodilatadores, angioedema o urticaria generalizada requieren discontinuación inmediata de paclitaxel y terapia sintomática agresiva. Los pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad severa no deben ser retratados con paclitaxel.

Cardiovascular:

Hipotensión, bradicardia e hipertensión han sido observados durante la administración de paclitaxel pero generalmente no requieren tratamiento. Ocasionalmente las infusiones de paclitaxel deben ser interrumpidas o discontinuadas debido a hipertensión inicial o recurrente. Se recomienda el monitoreo frecuente de los signos vitales particularmente durante la primera hora de la infusión de paclitaxel. No se requiere monitoreo cardíaco continuo excepto para pacientes con anomalías de conducción serias. Cuando paclitaxel es utilizado en combinación con doxorubicina para el tratamiento de cáncer de mama metastásico se recomienda el monitoreo de la función cardíaca.

Sistema nervioso:

A pesar de que la ocurrencia de neuropatía periférica es frecuente el desarrollo de sintomatología severa es inusual y requiere una reducción de la dosis del 20% para todos los cursos subsecuentes de paclitaxel.

Paclitaxel contiene alcohol deshidratado (etanol anhidro); debe tenerse consideración con posible CNS y otros efectos del alcohol.

Hepático:

Existe evidencia limitada de que la mielotoxicidad de paclitaxel puede ser exacerbada en pacientes con bilirrubina sérica total > 2 veces ULN. Debe tenerse extremo cuidado cuando se administra paclitaxel a tales pacientes con reducción de la dosis como se recomienda en dosificación y administración.

Reacción del sitio de inyección:

Reacciones del sitio de inyección, incluyendo reacciones secundarias a extravasación, fueron usualmente leves y consistieron en eritema, sensibilidad, decoloración de la piel o hinchazón en el sitio de inyección. Estas reacciones han sido observadas más frecuentemente con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas. Se ha reportado

recurrencia de reacciones de la piel en un sitio de extravasación previa luego de la administración de paclitaxel en un sitio diferente, es decir, “retiro”.

Eventos más severos tales como flebitis, celulitis, endurecimiento, exfoliación de la piel, necrosis y fibrosis han sido recibidos como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel. En algunos casos el inicio de la reacción en el sitio de inyección ocurrió también durante una infusión prolongada o fue retrasada por una semana a 10 días.

Un tratamiento específico para reacciones de extravasación no es conocido en este momento. Dada la posibilidad de extravasación es aconsejable monitorear de cerca el sitio de infusión por posible infiltración durante la administración de la droga.

Uso pediátrico:

La seguridad y efectividad de paclitaxel en niños no ha sido establecida.

Ha habido reportes de toxicidad del sistema nervioso central (SNC) (raramente asociado con muerte) en una prueba clínica en pacientes pediátricos en los que paclitaxel fue infundido intravenosamente por 3 horas a dosis variando de 350 mg/m<sup>2</sup> a 420 mg/m<sup>2</sup>. La toxicidad es más probablemente atribuible a la alta dosis del componente de etanol del vehículo de paclitaxel a lo largo de un tiempo corto de infusión. El uso concomitante de antihistamínicos puede intensificar este efecto. A pesar de que un efecto de directo del mismo paclitaxel no puede ser discontinuado la alta dosis utilizada en este estudio (más de dos veces la dosis recomendada en adultos) debe considerarse en la evaluación de la seguridad de paclitaxel para uso en esta población.

Uso geriátrico:

En la mayoría de los estudios mielosupresión severa fue más frecuente en pacientes mayores; en algunos estudios neuropatía severa fue más común en pacientes mayores. Los pacientes mayores tratados con paclitaxel tuvieron una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Las estimaciones de eficacia parecieron similares en pacientes mayores y en pacientes más jóvenes; sin embargo, la eficacia comparativa no puede ser determinada con confianza debido a la pequeña cantidad de pacientes mayores estudiados. En un estudio del tratamiento de primera línea del cáncer ovárico los pacientes mayores tuvieron una supervivencia mediana más baja que los pacientes más jóvenes pero ningún otro parámetro de eficacia favoreció al grupo más joven.

#### **Efectos indeseables:**

Análisis agrupado de eventos adversos experimentados a partir de estudios de agentes simples:

Los datos en la siguiente tabla se basan en la experiencia de 812 pacientes (492 con carcinoma ovárico y 319 con carcinoma de mama) involucrados en 10 estudios que recibieron paclitaxel como agente simple. Doscientos setenta y cinco pacientes fueron tratados en ocho estudios fase 2 con dosis de paclitaxel variando de 135 a 300 mg/m<sup>2</sup> administrado durante 24 horas (en cuatro de estos estudios G-CSF fue administrado como soporte hematopoyético). Trescientos un pacientes fueron tratados en el estudio de carcinoma ovárico Fase 3 el cual comparó dos dosis (135 y 175 mg/m<sup>2</sup>) y dos esquemas (3 o 24 horas) de paclitaxel. Doscientos treinta y seis pacientes con carcinoma de mama recibieron paclitaxel (135 o 175 mg/m<sup>2</sup>) administrado por 3 horas en un estudio controlado.

Tabla 2: Resumen<sup>a</sup> de eventos adversos en pacientes con tumores sólidos que reciben paclitaxel como agente simple

	<b>Porcentaje de pacientes (n=812)</b>
--	--

<b>Médula ósea</b>	
Neutropenia < 2000/mm <sup>3</sup>	90
< 500/mm <sup>3</sup>	52
Leucopenia < 4000/mm <sup>3</sup>	90
< 1000/mm <sup>3</sup>	17
Trombocitopenia < 100000/mm <sup>3</sup>	20
< 50000/mm <sup>3</sup>	7
Anemia < 11 g/dl	78
< 8 g/dl	16
Infecciones	30
Sangrado	14
Transfusiones de glóbulos rojos	25
Transfusiones de plaquetas	2
<b>Reacción de hipersensibilidad<sup>b</sup></b>	
Todas	41
Severa*	2
<b>Cardiovascular</b>	
Cambios en signos vitales <sup>c</sup>	
Bradycardia (n=537)	3
Hipotensión (n=532)	12
Eventos cardiovasculares significativos	1
<b>ECG anormal</b>	
Todos los pacientes	23
Pacientes con base normal (n=559)	14
<b>Neuropatía periférica</b>	
Cualquier síntoma	60
Síntomas severos*	3
<b>Mialgia/Artralgia</b>	
Cualquier síntoma	60
Síntomas severos*	8
<b>Gastrointestinal</b>	
Náuseas y vómitos	52
Diarrea	38
Mucositis	31
<b>Alopecia</b>	87
<b>Hepático</b> (Pacientes con base normal y	

sobre datos de estudio)	
Elevaciones de bilirrubina (N=765)	7
Elevaciones de fosfatasa alcalina (N=575)	22
Elevaciones AST (SGOT) (N=591)	19
<b>Reacción en el sitio de inyección</b>	13
<sup>a</sup> Basado en el análisis del peor curso <sup>b</sup> Todos los pacientes recibieron premedicación <sup>c</sup> Durante las primeras 3 horas de infusión *Los efectos severos se definen como al menos toxicidad grado III	

Ninguna de las toxicidades observadas fue claramente influenciada por la edad.

Experiencias de eventos adversos específicos de la enfermedad:

Ovárico de primera línea en combinación:

Para los 1084 pacientes que fueron evaluables por seguridad en estudios de terapia de combinación ovárica Fase 3 de primera línea las tablas muestran la incidencia de eventos adversos importantes. Para ambos estudios el análisis de seguridad se basó en todos los cursos de la terapia (6 cursos para el estudio COG-111 y hasta 9 cursos para el estudio intergrupo).

Tabla 3: Frecuencia<sup>a</sup> de eventos adversos importantes en estudios de carcinoma ovárico fase 3 de primera línea

		Porcentaje de pacientes			
		Intergrupo		GOG-111	
		T175/3 <sup>b</sup> c75 <sup>c</sup> (n=339)	T750 c75 <sup>c</sup> (n=336)	T135/24 <sup>b</sup> c75 <sup>c</sup> (n=196)	T750 c75 <sup>c</sup> (n=213)
<b>Médula ósea</b>					
Neutropenia	<2000/mm <sup>3</sup>	91 <sup>d</sup>	95 <sup>d</sup>	96	92
	<500/mm <sup>3</sup>	33 <sup>d</sup>	43 <sup>d</sup>	81 <sup>d</sup>	58 <sup>d</sup>
Trombocitopenia	<100000/mm <sup>3</sup>	21 <sup>d</sup>	33 <sup>d</sup>	26	30
	<50000/mm <sup>3</sup>	3 <sup>d</sup>	7 <sup>d</sup>	10	9
Anemia	<11 d/dL	96	97	88	86
	<8 g/dL	3 <sup>d</sup>	8 <sup>d</sup>	13	9
Infecciones		25	27	21	15
Neutropenia febril		4	7	15 <sup>d</sup>	4 <sup>d</sup>
<b>Reacción de hipersensibilidad</b>					

Todos		11 <sup>d</sup>	6 <sup>d</sup>	8 <sup>d,g</sup>	1 <sup>d,g</sup>
Severo <sup>†</sup>		1	1	3 <sup>d,g</sup>	1 <sup>d,g</sup>
<b>Neurotoxicidad</b>					
Cualquier síntoma		87 <sup>d</sup>	52 <sup>d</sup>	25	20
Síntomas severos <sup>†</sup>		21 <sup>d</sup>	2 <sup>d</sup>	3 <sup>d</sup>	1 <sup>d</sup>
<b>Náuseas y vómitos</b>					
Cualquier síntoma		88	93	65	69
Síntomas severos <sup>†</sup>		18	24	10	11
<b>Mialgia/Artralgia</b>					
Cualquier síntoma		60 <sup>d</sup>	27 <sup>d</sup>	9 <sup>d</sup>	2 <sup>d</sup>
Síntomas severos <sup>†</sup>		6 <sup>d</sup>	1 <sup>d</sup>	1	-
<b>Diarrea</b>					
Cualquier síntoma		37 <sup>d</sup>	29 <sup>d</sup>	16 <sup>d</sup>	8 <sup>d</sup>
Síntomas severos <sup>†</sup>		2	3	4	1
<b>Astenia</b>					
Cualquier síntoma		NC	NC	17 <sup>d</sup>	10 <sup>d</sup>
Síntomas severos <sup>†</sup>		NC	NC	1	1
<b>Alopecia</b>					
Cualquier síntoma		96 <sup>d</sup>	89 <sup>d</sup>	55 <sup>d</sup>	37 <sup>d</sup>
Síntomas severos <sup>†</sup>		51 <sup>d</sup>	21 <sup>d</sup>	6	8

<sup>a</sup>Basado en el análisis del peor curso.

<sup>b</sup>Dosis de Paclitaxel en mg/m<sup>2</sup>/duración de la infusión en horas.

<sup>c</sup>Dosis de ciclofosfamida (C) o cisplatino (c) en mg/m<sup>2</sup>.

<sup>d</sup>p<0.05 por prueba exacta de Fisher.

<sup>e</sup><130000/mm<sup>3</sup> en el estudio intergrupo.

<sup>f</sup><12 g/dL en el estudio intergrupo.

<sup>g</sup>Todos los pacientes recibieron premedicación.

<sup>h</sup>En el estudio GOG-111 neurotoxicidad fue recolectada como neuropatía periférica en el estudio intergrupo neurotoxicidad fue recolectada como síntomas neuromotor o neurosensorial.

<sup>†</sup>Eventos severos son definidos como al menos toxicidad grado III.

NC no recolectado.

Ovário de segunda línea:

Para los 403 pacientes que recibieron paclitaxel como agente simple en el estudio de carcinoma ovárico Fase 3 de segunda línea la siguiente tabla muestra la incidencia de eventos adversos importantes.

Tabla 4: Frecuencia<sup>a</sup> de eventos adversos importantes en el estudio de carcinoma ovárico Fase 3 de segunda línea

		Porcentaje de pacientes			
		Intergrupo		GOG-111	
		T175/3 <sup>b</sup> c75 <sup>c</sup> (n=339)	T750 c75 <sup>c</sup> (n=336)	T135/24 <sup>b</sup> c75 <sup>c</sup> (n=196)	T750 c75 <sup>c</sup> (n=213)
<b>Médula ósea</b>					
Neutropenia	<2000/mm <sup>3</sup>	78	98	78	98
	<500/mm <sup>3</sup>	27	75	14	67
Trombocitopenia	<100000/mm <sup>3</sup>	4	18	8	6
	<50000/mm <sup>3</sup>	1	7	2	1
Anemia	<11 d/dL	84	90	68	88
	<8 g/dL	11	12	6	10
Infecciones		26	29	20	18
Reacción de hipersensibilidad <sup>c</sup>					
Todos		41	45	38	45
Severo <sup>†</sup>		2	0	2	1
<b>Neuropatía periférica</b>					
Cualquier síntoma		63	60	55	42
Síntomas severos <sup>†</sup>		1	2	0	0
<b>Mucositis</b>					
Cualquier síntoma		17	35	21	25
Síntomas severos <sup>†</sup>		0	3	0	2

<sup>a</sup>Basado en el análisis del curso del peor caso.

<sup>b</sup>Dosis de paclitaxel en mg/m<sup>2</sup>/duración de infusión en horas.

<sup>c</sup>Todos los pacientes recibieron premedicación.

<sup>†</sup>Eventos severos se definen al menos como toxicidad Grado III.

Mielosupresión estuvo relacionada con la dosis y el esquema siendo más prominente el efecto del esquema. El desarrollo de reacciones de hipersensibilidad severa (HSRs) fue raro; 1% de los pacientes y 0.2% de los cursos generales. No hubo dosis aparente o efecto del esquema visto para los HSRs. Neuropatía periférica estuvo claramente relacionada con la dosis pero el esquema no pareció afectar la incidencia.

Adyuvante de mama:

Para el estudio de carcinoma de mama adyuvante Fase 3 la siguiente tabla muestra la incidencia de eventos adversos severos importantes para los 3121 pacientes (población total) que fueron evaluables por seguridad así como para el grupo de 325 pacientes (población temprana) los cuales, según el protocolo del estudio, fueron monitoreados más intensamente que los otros pacientes.

**Tabla 5: Frecuencia<sup>a</sup> de eventos adversos severos<sup>b</sup> en el estudio de carcinoma de mama adyuvante Fase 3.**

		Porcentaje de pacientes			
		Intergrupo		GOG-111	
		AC <sup>c</sup> (n=166)	AC <sup>c</sup> seguido por T <sup>d</sup> (n=159)	AC <sup>c</sup> (n=1551)	AC <sup>c</sup> seguido por T <sup>d</sup> (n=1570)
<b>Médula ósea<sup>e</sup></b>					
Neutropenia	<500/mm <sup>3</sup>	79	76	48	50
	<50000/mm <sup>3</sup>	27	25	11	11
Trombocitopenia					
Anemia	< 8g/dL	17	21	8	8
Infecciones		6	14	5	6
Fiebre sin infección		-	3	<1	1
<b>Reacción de hipersensibilidad<sup>f</sup></b>		1	4	1	2
<b>Eventos cardiovasculares</b>		1	2	1	2
<b>Toxicidad neuromotora</b>		1	1	<1	1
<b>Toxicidad neurosensorial</b>		-	3	<1	3
<b>Mialgia/Artralgia</b>		-	2	<1	2
<b>Náuseas/Vómitos</b>		13	18	8	9
<b>Mucositis</b>		13	4	6	5

<sup>a</sup>Basado en el análisis del curso del peor caso.

<sup>b</sup>Eventos severos se definen al menos como toxicidad Grado III.

<sup>c</sup>Pacientes recibieron 600 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida y doxorubicina (AC) a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup> o 90 mg/m<sup>2</sup> (con soporte G-CSF profiláctico y cirpofloxacin) cada 3 semanas por 4 cursos.

<sup>d</sup>Paclitaxel luego de 4 cursos de AC a dosis de 175 mg/m<sup>2</sup>/3 horas cada 3 semanas por 4 cursos.

<sup>e</sup>La incidencia de neutropenia febril no fue reportada en este estudio.

<sup>f</sup>Todos los pacientes recibieron premedicación.

La incidencia de un evento adverso para el total de la población probablemente representa una sobreestimación de la incidencia actual dado que los datos de seguridad fueron recolectados diferentemente en base a la cohorte de involucramiento. Sin embargo, debido a que los datos de seguridad fueron recolectados consistentemente a lo largo de los regímenes, la seguridad de la adición secuencial de paclitaxel luego de terapia AC puede ser comparada con la terapia AC sola. Comparado con pacientes que recibieron AC solo los pacientes que recibieron AC seguido por paclitaxel experimentaron más toxicidad neurosensorial Grado III/IV, más mialgia/artralgia Grado III/IV, más dolor neurológico Grado III/IV (5% vs 1%), más síntomas similares a gripe Grado III/IV (5% vs 3%) y más muertes Grado III/IV (0.1%) fueron atribuidos al tratamiento. Durante el tratamiento con paclitaxel se reportó neuropatía Grado IV por para 15% de los pacientes, toxicidad neurosensorial Grado II/III para 15%, mialgias Grado II/III para 23% y alopecia para 46%.

Las incidencias de toxicidades hematológicas, infecciones, mucositis y eventos cardiovasculares aumentaron con mayores dosis de doxorubicina.

Cáncer de mama luego del fallo de quimioterapia inicial:

Para los 458 pacientes que recibieron Paclitaxel como agente simple en el estudio de carcinoma de mama Fase 3 la siguiente tabla muestra la incidencia de eventos adversos importantes por el brazo de tratamiento (cada brazo fue administrado por una infusión de 3 horas).

Tabla 6: Frecuencia<sup>a</sup> de eventos adversos importantes en el estudio de cáncer de mama fase 3 luego del fallo de quimioterapia inicial o dentro de 6 meses de quimioterapia adyuvante

		Porcentaje de pacientes	
		Intergrupo	GOG-111
		175/3 <sup>b</sup> (n=229)	135/3 <sup>b</sup> (n=229)
<b>Médula ósea</b>			
Neutropenia	<2000/mm <sup>3</sup>	90	81
	<500/mm <sup>3</sup>	28	19
Trombocitopenia	<100000/mm <sup>3</sup>	11	7
	<50000/mm <sup>3</sup>	3	2
Anemia	< 11 g/dL	55	47
	< 8 g/dL	4	2
Infecciones		23	15
Neutropenia febril		2	2
<b>Reacción de hipersensibilidad<sup>c</sup></b>			
Todas		36	31

Severa <sup>†</sup>		0	<1
<b>Neuropatía periférica</b>			
Cualquier síntoma		70	46
Severa		7	3
<b>Mucositis</b>			
Cualquier síntoma		23	17
Síntomas severos <sup>†</sup>		3	<1

<sup>a</sup>Basado en el análisis del curso del peor caso.

<sup>b</sup>Dosis de paclitaxel en mg/m<sup>2</sup>/duración de la infusión en horas.

<sup>c</sup>Todos los pacientes recibieron premedicación.

<sup>†</sup>Eventos severos se definen al menos como toxicidad Grado III.

Mielosupresión y neuropatía periférica estuvieron relacionadas con la dosis. Hubo una reacción de hipersensibilidad (HSR) severa observada a la dosis de 135 mg/m<sup>2</sup>.

NSCLC de primera línea en combinación:

En el estudio conducido por el Grupo de Oncología Cooperativa del este (ECOG) los pacientes fueron asignados al azar para recibir Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> como infusión de 24 horas en combinación con cisplatino (c) 75 mg/m<sup>2</sup>, Paclitaxel 250 mg/m<sup>2</sup> como infusión de 24 horas en combinación con cisplatino (c) 75 mg/m<sup>2</sup> con soporte de G-CSF o cisplatino (c) 75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 seguido por etopósido (VP) 100 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 2 y 3 (control).

La siguiente tabla muestra la incidencia de eventos adversos importantes.

Tabla 7: Frecuencia<sup>a</sup> de eventos adversos importantes en el estudio para NSCLC Fase 3 de primera línea

		Porcentaje de pacientes		
		T135/24 <sup>b</sup> c75 (n=195)	T250/24 <sup>c</sup> c75 (n=197)	VP100 <sup>d</sup> c75 (n=196)
<b>Médula ósea<sup>e</sup></b>				
Neutropenia	<2000/mm <sup>3</sup>	89	86	84
	<500/mm <sup>3</sup>	74 <sup>e</sup>	65	55
Trombocitopenia	<normal	48	68	62
	<50000/mm <sup>3</sup>	6	12	16
Anemia	<normal	94	96	95
	< 8 g/dL	22	19	28
Infecciones		38	31	35
<b>Reacción de hipersensibilidad<sup>f</sup></b>				

Todas		16	27	13
Severa <sup>†</sup>		1	4 <sup>e</sup>	1
<b>Artralgia/Mialgia</b>				
Cualquier síntoma		21 <sup>e</sup>	42 <sup>e</sup>	9
Síntomas severos		3	11	1
<b>Náuseas/Vómitos</b>				
Cualquier síntoma		85	87	81
Síntomas severos		27	29	22
<b>Mucositis</b>				
Cualquier síntoma		18	28	16
Síntomas severos <sup>†</sup>		1	4	2
<b>Toxicidad neuromotora</b>				
Cualquier síntoma		48	61	25
Síntomas severos <sup>†</sup>		13	28 <sup>e</sup>	8
<b>Eventos cardiovasculares</b>				
Cualquier síntoma		33	39	24
Síntomas severos <sup>†</sup>		13	12	8

<sup>a</sup>Basado en el análisis del curso del peor caso

<sup>b</sup>Dosis de paclitaxel en mg/m<sup>2</sup>/duración de la infusión en horas; dosis de cisplatino (c) en mg/m<sup>2</sup>.

<sup>c</sup>Dosis en paclitaxel en mg/m<sup>2</sup>/duración de la infusión en horas con soporte de G-CSF; dosis de cisplatino en mg/m<sup>2</sup>.

<sup>d</sup>Dosis de etopósido (VP) en mg/m<sup>2</sup> fue administrada IV en los días 1, 2 y 3; dosis de cisplatino en mg/m<sup>2</sup>.

<sup>e</sup>p<0.5.

<sup>f</sup>Todos los pacientes recibieron premedicación.

<sup>†</sup>Eventos severos se definen al menos como toxicidad Grado III.

La toxicidad fue generalmente más severa en el brazo de tratamiento con alta dosis de Paclitaxel (T250/c75) que en el brazo con baja dosis de Paclitaxel (T135/c75). Comparado con el brazo de cisplatino/etopósido los pacientes en el brazo con baja dosis de Paclitaxel experimentaron más artralgia/mialgia de cualquier grado y más neutropenia severa. La incidencia de neutropenia febril no fue reportada en este estudio.

Sarcoma de Kaposi:

La siguiente tabla muestra la frecuencia de eventos adversos importantes en los 85 pacientes con KS tratados con dos regímenes diferentes de paclitaxel como agente simple.

Tabla 8: Frecuencia<sup>a</sup> de eventos adversos importantes en estudios de SIDA relacionado con sarcoma de Kaposi.

		Porcentaje de pacientes	
		Estudio CA139-174 Paclitaxel 135/3 <sup>b</sup> cada 3 semanas (n=29)	Estudio CA-139-281 Paclitaxel 100/3 <sup>b</sup> cada 2 semanas (n=56)
<b>Médula ósea</b>			
Neutropenia	<2000/mm <sup>3</sup>	100	95
	<500/mm <sup>3</sup>	76	35
Trombocitopenia	<100000/mm <sup>3</sup>	52	27
	<50000/mm <sup>3</sup>	17	5
Anemia	< 11 g/dL	86	73
	< 8 g/dL	34	25
	Neutropenia febril	55	9
<b>Infección oportunista</b>			
	Cualquiera	76	54
	Citomegalovario	45	27
	Herpes simple	38	11
	Neumocistitis carinii	14	21
	M. avium intracelular	24	4
	Candidiasis esofágica	7	9
	Criptosporidiosis	7	7
	Meningitis criptococal	3	2
	Leucoencefalopatía	-	2
<b>Reacción de hipersensibilidad<sup>c</sup></b>			
	Todas	14	9
<b>Cardiovascular</b>			
	Hipertensión	17	9
	Bradicardia	3	-
<b>Neuropatía periférica</b>			
	Cualquiera	79	46
	Severa*	10	2
<b>Mialgia/Artralgia</b>			

Cualquiera	93	48
Severa*	14	16
<b>Gastrointestinal</b>		
Náuseas y vómitos	69	70
Diarrea	90	73
Mucositis	45	20
<b>Renal (elevación de creatinina)</b>		
Cualquiera	34	18
Severa*	7	5
<b>Discontinuación por toxicidad de la droga</b>	7	16
<sup>a</sup> Basado en el análisis del curso del peor caso <sup>b</sup> Dosis de paclitaxel en mg/m <sup>2</sup> /duración de la infusión en horas <sup>c</sup> Todos los pacientes recibieron premedicación *Efectos severos se definen al menos como toxicidad Grado III		

Como se demuestra en esta tabla la toxicidad fue más pronunciada en el estudio utilizando Paclitaxel a una dosis de 135 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas que en el estudio utilizando Paclitaxel a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas. Notablemente, neutropenia severa (76% vs 35%), neutropenia febril (55% vs 9%) e infecciones oportunistas (76% vs 54%) fueron más comunes con el anterior esquema de dosis. Las diferencias entre los dos estudios con respecto a la escalación de la dosis y el uso de factores de crecimiento hematopoyético, como se describió anteriormente, deben ser tenidos en cuenta. Notar además que solo el 26% de los 85 pacientes en estos estudios recibieron tratamiento concomitante con inhibidores de proteasa cuyo efecto sobre el metabolismo de paclitaxel no ha sido estudiado aún.

Experiencias de eventos adversos por sistema de cuerpo:

La siguiente discusión se refiere a la base de datos de seguridad general de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con paclitaxel como agente simple en estudios clínicos. Las toxicidades que ocurrieron con mayor severidad o frecuencia en pacientes no tratados previamente con carcinoma ovárico o NSCLC que recibieron paclitaxel en combinación con cisplatino o en pacientes con cáncer de mama que recibieron paclitaxel luego de doxorubicina/ciclofosfamida en la configuración coadyuvante y que ocurrieron con una diferencia que fue clínicamente significativa en estas poblaciones también se describen. La frecuencia y severidad de eventos adversos importantes para estudios de carcinoma ovárico Fase 3, carcinoma de mama, NSCLC y sarcoma de Kaposi Fase 2 se presentaron anteriormente en forma de tabla por brazo de tratamiento. Además, se han reportado eventos raros a partir de la experiencia o de otros estudios clínicos. La frecuencia y severidad de eventos adversos ha sido generalmente similar para pacientes que reciben paclitaxel para el tratamiento de carcinoma ovárico, de mama o de pulmón o sarcoma de Kaposi, pero los pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA pueden tener toxicidad hematológica, infecciones y neutropenia febril más frecuente. Estos pacientes requieren una más baja intensidad de dosis y cuidado de apoyo.

Las toxicidades que fueron observadas o de las que se notó su ocurrencia con mayor severidad en la población con sarcoma de Kaposi y que ocurrieron con una diferencia que fue clínicamente significativa en esta población son descriptas. Pruebas de función hepática

elevada y toxicidad renal tienen una mayor tendencia de incidencia en pacientes con KS comparado con pacientes con tumores sólidos.

#### Hematológico:

La supresión de médula ósea fue la principal toxicidad limitante de la dosis de paclitaxel. Neutropenia, la toxicidad hematológica más importante, fue dependiente de la dosis y del esquema y fue generalmente reversible rápidamente. Entre pacientes tratados en el estudio ovárico Fase 3 de segunda línea con una infusión de 3 horas los recuentos de neutrófilos disminuyeron por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en 14% de los pacientes tratados con una dosis de 135 mg/m<sup>2</sup> comparado con 27% a una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> (p=0.05). En el mismo estudio neutropenia severa (<500 células/mm<sup>3</sup>) fue más frecuente con la infusión de 24 horas que con la de 3 horas; la duración de la infusión tuvo mayor impacto sobre mielosupresión que la dosis. Neutropenia no pareció aumentar con exposición acumulada y no pareció ser más frecuente ni más severa para pacientes previamente tratados con terapia de radiación.

En el estudio donde paclitaxel fue administrado a pacientes con carcinoma ovárico a una dosis de 135 mg/m<sup>2</sup>/24 horas en combinación con cisplatino versus el brazo de control de ciclofosfamida más cisplatino, las incidencias de neutropenia grado IV y de neutropenia febril fueron significativamente mayores en el brazo de paclitaxel más cisplatino que en el brazo de control. Neutropenia Grado IV ocurrió en 81% en el brazo de paclitaxel más cisplatino versus 58% en el brazo de ciclofosfamida más cisplatino, y neutropenia febril ocurrió en 15% y 4% respectivamente. En el brazo de paclitaxel/cisplatino hubo 35/1074 (3%) de cursos con fiebre en los que se reportó neutropenia Grado IV en algún momento durante el curso. Cuando se administró paclitaxel seguido por cisplatino a pacientes con NSCLC avanzado en el estudio ECOG, las incidencias de neutropenia Grado IV fueron 74% (paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>/24 horas seguido por cisplatino) y 65% (paclitaxel 250 mg/m<sup>2</sup>/24 horas seguido por cisplatino y G-CSF) comparado con 55% en pacientes que recibieron cisplatino/etopósido.

La fiebre fue frecuente (12% de todos los cursos de tratamiento). Episodios infecciosos ocurrieron en 30% de todos los pacientes y 9% de todos los cursos; estos episodios fueron fatales en 1% de todos los pacientes, e incluyeron sepsis, neumonía y peritonitis. En el estudio ovárico Fase 3 de segunda línea se reportaron episodios infecciosos en 20% y 26% de los pacientes tratados con una dosis de 135 mg/m<sup>2</sup> o 175 mg/m<sup>2</sup> administrado como una infusión de 3 horas, respectivamente. Infecciones del tracto urinario e infecciones del tracto respiratorio superior fueron las complicaciones infecciosas más frecuentemente reportadas. En pacientes inmunodeprimidos la población con HIV avanzado y riesgo pobre de sarcoma Kaposi relacionado con SIDA el 61% de los pacientes reportaron al menos una infección oportunista. El uso de terapia de soporte, incluyendo G-CSF, se recomienda para pacientes que experimentaron neutropenia severa.

Trombocitopenia fue poco común y casi nunca severa (< 50000 células/mm<sup>3</sup>). El veinte por ciento de los pacientes experimentó una caída en su recuento de plaquetas por debajo de 100000 células/mm<sup>3</sup> al menos una vez durante el tratamiento; 7% tuvo recuento de plaquetas < 50000 células/mm<sup>3</sup> en el momento de su peor nadir. Episodios de sangrado fueron reportados en 4% de todos los cursos y en un 14% de todos los pacientes pero la mayoría de los episodios hemorrágicos fueron localizados y la frecuencia de estos eventos no estuvo relacionada con la dosis y esquema de paclitaxel inyección. En el estudio ovárico Fase 3 de segunda línea los episodios de sangrado fueron reportados en el 10% de los pacientes; ningún paciente tratado con la infusión de 3 horas recibió transfusiones de plaquetas. En la prueba de carcinoma de mama adyuvante la incidencia de trombocitopenia severa y transfusiones de plaquetas aumentó con mayores dosis de doxorubicina.

Anemia (Hb < 11 g/dL) fueron observada en el 78% de los pacientes y fue severa (Hb < 8 g/dL) en el 16% de los casos. No se observó relación consistente entre la dosis o esquema y la frecuencia de anemia. Entre todos los pacientes con hemoglobina base normal el 69% se volvió anémico en el estudio pero solo el 7% tuvo anemia severa. Se requirió transfusión de

glóbulos rojos en el 25% de todos los pacientes y en 12% de aquellos con niveles de hemoglobina base normales.

#### Reacciones de hipersensibilidad (HSRs):

Todos los pacientes recibieron premedicación previa a paclitaxel. La frecuencia y severidad de HSRs no fueron afectadas por la dosis o esquema de la administración de paclitaxel. En el estudio ovárico Fase 3 de segunda línea la infusión de 3 horas no estuvo asociada con un mayor aumento en HSRs comparado con la infusión de 24 horas. Se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 20% de todos los cursos y en 41% de todos los pacientes. Estas reacciones fueron severas en menos del 2% de los pacientes y 1% de los cursos. No se observaron reacciones severas luego del curso 3 y ocurrieron síntomas severos generalmente dentro de la primera hora de la infusión de paclitaxel. Los síntomas más frecuentes observados durante estas reacciones severas fueron disnea, enrojecimiento, dolor de pecho y taquicardia. También se notaron dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión.

Las reacciones de hipersensibilidad menores consistieron principalmente en enrojecimiento (28%), erupción (12%), hipotensión (4%), disnea (2%), taquicardia (2%) e hipertensión (1%). La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad permaneció relativamente estable durante todo el período de tratamiento.

Resfriado, shock y dolor de espalda junto con reacciones de hipersensibilidad han sido reportados.

#### Cardiovascular:

Hipotensión durante las primeras 3 horas de infusión ocurrió en 12% de todos los pacientes y 3% de todos los cursos administrados. Bradicardia durante las primeras 3 horas de infusión ocurrió en 3% de todos los pacientes y 1% de todos los cursos. En el estudio ovárico Fase 3 de segunda línea ni la dosis ni el esquema tuvieron efecto sobre la frecuencia de hipotensión y bradicardia. Estos cambios de signos vitales no causaron a menudo síntomas ni requirieron terapia específica ni discontinuación del tratamiento. La frecuencia de hipotensión y bradicardia no fueron influenciados por terapia de antraciclina previa.

Eventos cardiovasculares significativos posiblemente relacionados con paclitaxel como agente simple ocurrieron en aproximadamente 1% de todos los pacientes. Estos eventos incluyeron síncope, anormalidades del ritmo, hipertensión y trombosis venosa. Uno de los pacientes con síncope tratado con paclitaxel a 175 mg/m<sup>2</sup> por 24 horas tuvo hipotensión progresiva y murió. Las arritmias incluyeron taquicardia ventricular asintomática, bigeminia y bloqueo AV completo que requiere colocación de marcapasos. Entre pacientes con NSCLC tratados con paclitaxel en combinación con cisplatino en el estudio Fase 3 ocurrieron eventos cardiovasculares significativos en 12%-13%. Este aumento aparente de eventos cardiovasculares es posiblemente debido a un aumento en factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con cáncer de pulmón.

Anormalidades de electrocardiograma (ECG) fueron comunes entre pacientes al inicio del estudio. Anormalidades ECG en el estudio no resultaron usualmente en síntomas, no fueron limitantes de la dosis y no requirieron intervención. Se notaron anomalías ECG en 23% de todos los pacientes. Entre pacientes con ECG normal previo al inicio del estudio el 14% de todos los pacientes desarrollaron un rastreo anormal durante el estudio. Las modificaciones ECG más frecuentemente reportadas fueron anomalías de repolarización no específica, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal y latidos prematuros. Entre pacientes con ECGs normales al inicio del estudio la terapia previa con antraciclina no influyó la frecuencia de anomalías ECG.

Raramente se han reportado casos de infarto miocárdico. Fallo cardíaco congestivo, incluyendo disfunción cardíaca y reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda o

fallo ventricular, ha sido reportado típicamente en pacientes que han recibido otra quimioterapia, notablemente antraciclinas.

Se han reportado fibrilación atrial y taquicardia supraventricular.

Respiratorio:

Reportes raros de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y embolismo pulmonar se han recibido como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel. Reportes raros de neumonitis de radiación han sido recibidos en pacientes recibiendo radioterapia concurrente.

Se han reportado efusión pleural y fallo respiratorio.

Neurológico:

La evaluación de toxicidad neurológica fue conducida diferentemente entre estudios como es evidente a partir de los datos reportados en cada estudio individual. Además, la frecuencia y severidad de manifestaciones neurológicas fueron influenciadas por terapia previa y/o concomitante con agentes neurotóxicos.

En general, la frecuencia y severidad de manifestaciones neurológicas fueron dependientes de la dosis en pacientes que reciben paclitaxel como agente simple. Se observó neuropatía periférica en el 60% de todos los pacientes (3% severos) y en 52% (2% severos) de los pacientes sin neuropatía preexistente. La frecuencia de neuropatía periférica aumentó con la dosis acumulada. Se observaron síntomas neurológicos en 27% de los pacientes luego del primer curso de tratamiento y en 34-51% del curso 2 al 10. Neuropatía periférica fue la causa de discontinuación de paclitaxel en 1% de todos los pacientes. Los síntomas sensoriales han usualmente mejorado o se resolvieron dentro de varios meses de la discontinuación de paclitaxel. Neuropatías preexistentes que resultan de terapias previas no son una contraindicación para la terapia de paclitaxel.

En el estudio de carcinoma ovárico intergrupo de primera línea la neurotoxicidad incluyó reportes de eventos neuromotores y neurosensoriales. El régimen con Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> administrado por infusión de 3 horas más cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> resultó en una mayor incidencia y severidad de neurotoxicidad que el régimen conteniendo ciclofosfamida y cisplatino, 87% (21% severo) versus 52% (2% severo), respectivamente. La duración de neurotoxicidad grado III y IV no puede ser determinada con precisión para el estudio intergrupo ya que las fechas de resolución de eventos adversos no fueron recolectadas en forma de reportes del caso para esta prueba y la documentación completa del seguimiento estuvo disponible solo en una minoría de los pacientes. En el estudio de carcinoma ovárico GOG de primera línea neurotoxicidad fue reportada como neuropatía periférica. El régimen con Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> administrado por infusión de 24 horas más cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> resultó en una incidencia de neurotoxicidad que fue similar al régimen conteniendo ciclofosfamida más cisplatino, 25% (3% severo) versus 20% (2% severo), respectivamente. La comparación cruzada del estudio de neurotoxicidad en las pruebas intergrupo y GOG sugieren que cuando se administra en combinación con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> la incidencia de neurotoxicidad severa es más común a una dosis de Paclitaxel de 175 mg/m<sup>2</sup> administrado por infusión de 3 horas (21%) que a una dosis de 135 mg/m<sup>2</sup> administrado por infusión de 24 horas (3%).

En pacientes con NSCLC la administración de paclitaxel seguida por cisplatino resultó en una mayor incidencia de neurotoxicidad severa comparado con la incidencia en pacientes con cáncer de ovario o mama tratados con paclitaxel inyección como agente simple. Síntomas neurosensoriales severos fueron notados en 13% de pacientes NSCLC que reciben paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> por infusión de 24 horas seguido por cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> y 8% de los pacientes NSCLC que reciben cisplatino/etopósido.

Además de neuropatía periférica los eventos neurológicos serios luego de la administración de paclitaxel han sido raros (< 1%) y han incluido convulsiones grand mal, síncope, ataxia y neuroencefalopatía.

Se ha reportado neuropatía autónoma que resulta en íleo paralítico. Perturbaciones del nervio óptico y/o visuales (escotomas centelleantes) han sido también reportados, particularmente en pacientes que han recibido mayores dosis que las recomendadas. Estos efectos han sido generalmente reversibles. Sin embargo, los reportes en la bibliografía de potenciales evocados visuales anormales en pacientes han sugerido daño persistente del nervio óptico. También se han recibido reportes de ototoxicidad (pérdida del oído y tinnitus).

Se han reportado convulsiones, mareos y dolor de cabeza.

#### Artralgia/Mialgia:

No hubo relación consistente entre la dosis o el esquema de paclitaxel y la frecuencia o severidad de artralgia/mialgia. El 60% de todos los pacientes tratados experimentó artralgia/mialgia; 8% experimentó síntomas severos. Los síntomas fueron usualmente transitorios, ocurrieron dos o tres días luego de la administración de paclitaxel y se resolvieron dentro de unos pocos días. La frecuencia y severidad de síntomas musculoesqueléticos permanecieron sin cambio a lo largo del período de tratamiento.

#### Hepático:

No se observó relación entre anomalías de la función hepática y la dosis o esquema de la administración de paclitaxel. Entre pacientes con función hepática básica normal 7%, 22% y 19% tuvieron elevaciones de bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST (SGOT), respectivamente. La exposición prolongada a paclitaxel no estuvo asociada con toxicidad hepática acumulada.

Se han reportado necrosis hepática y encefalopatía hepática hasta la muerte.

#### Renal:

Entre los pacientes tratados por sarcoma Kaposi con paclitaxel cinco pacientes tuvieron toxicidad renal de severidad grado III o IV. Un paciente con nefropatía HIV de severidad grado IV tuvo que discontinuar la terapia. Los otros cuatro pacientes tuvieron insuficiencia renal con elevaciones reversibles de creatinina sérica.

Los pacientes con cánceres ginecológicos tratados con paclitaxel y cisplatino pueden tener un aumento del riesgo de fallo renal con la terapia de combinación de paclitaxel y cisplatino en cánceres ginecológicos comparado con cisplatino solo.

#### Gastrointestinal:

Náuseas/vómitos, diarrea y mucositis fueron reportados por el 52%, 38% y 31% de todos los pacientes, respectivamente. Estas manifestaciones fueron usualmente leves a moderadas. La mucositis fue dependiente de la dosis y ocurrió más frecuentemente con la infusión de 24 horas que con la de 3 horas.

En pacientes con riesgo pobre de sarcoma Kaposi relacionado con SIDA, náuseas/vómitos, diarrea y mucositis fueron reportados por el 69%, 79% y 28% de los pacientes respectivamente. Un tercio de los pacientes con sarcoma Kaposi se quejaron de diarrea previo al inicio del estudio.

En los estudios de carcinoma ovárico Fase 3 de primera línea la incidencia de náuseas y vómitos cuando se administró paclitaxel en combinación con cisplatino pareció ser mayor comparado con la base de datos para paclitaxel como agente simple en carcinoma ovárico y de mama. Además, diarrea de cualquier grado fue reportada más frecuentemente comparado con el brazo de control, pero no hubo diferencia para diarrea severa en estos estudios.

Se han reportado obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica, deshidratación, esofagitis, constipación y ascitis. Enterocolitis neutropénica (tiflito), a pesar de la coadministración de G-CSF, se observó en pacientes tratados con paclitaxel solo y en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

#### Reacción en el sitio de inyección:

Reacciones en el sitio de inyección, incluyendo reacciones secundarias a extravasación, fueron usualmente leves y consistieron en eritema, sensibilidad, decoloración de la piel o hinchazón en el sitio de inyección. Estas reacciones han sido observadas más frecuentemente con la infusión de 24 horas que con la infusión de 3 horas. Se ha reportado recurrencia de reacciones de la piel en un sitio de extravasación previa luego de la administración de paclitaxel en un sitio diferente, es decir, "retiro".

Eventos más severos tales como flebitis, celulitis, endurecimiento, exfoliación de la piel, necrosis y fibrosis han sido reportados. En algunos casos el inicio de la reacción en el sitio de inyección ocurrió durante una infusión prolongada o fue retrasado por una semana a 10 días.

Un tratamiento específico para reacciones de extravasación es desconocido en este momento. Dada la posibilidad de extravasación es aconsejables monitorear de cerca el sitio de inyección por posible infiltración durante la administración de la droga.

#### Otros eventos clínicos:

Se observó alopecia en casi todos (87%) los pacientes. Se han observado cambios transitorios en la piel debido a reacciones de hipersensibilidad relacionados con paclitaxel pero ninguna otra toxicidad de la piel estuvo significativamente asociada con la administración de paclitaxel. Cambios en las uñas (cambios en la pigmentación o decoloración del lecho ungueal) fueron poco comunes (2%). Se reportó edema en el 21% de todos los pacientes (17% de aquellos sin edema al inicio del estudio); solo 1% tuvo edema severo y ninguno de estos pacientes requirió discontinuación del tratamiento. El edema fue más comúnmente focal y relacionado con la enfermedad. Se observó edema en 5% de todos los cursos para pacientes con una base normal y no aumentó con el tiempo en el estudio.

Se han reportado anormalidades de la piel relacionadas con el retiro de la radiación así como erupción maculopapular, prurito, síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se han reportado edema difuso, engrosamiento y esclerosamiento de la piel luego de la administración de paclitaxel. Paclitaxel ha sido reportado de exacerbar los signos y síntomas de escleroedema.

Se han recibido reportes de astenia y malestar como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel. En la prueba Fase 3 de paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> por 24 horas en combinación con cisplatino como terapia de primera línea de cáncer de ovario se reportó astenia en 17% de los pacientes, significativamente mayor al 10% de incidencia observada en el brazo de control de ciclofosfamida/cisplatino.

Se han reportado conjuntivitis, aumento de lagrimeo, anorexia, estado de confusión, fotopsia, miodesopsias, vértigo y aumento de creatinina en sangre.

#### Exposición accidental:

Luego de la inhalación se han reportado disnea, dolor en el pecho, ojos irritados, dolor de garganta y náuseas. Luego de la exposición tópica los eventos incluyeron estremecimiento, quemadura y enrojecimiento.

#### Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacción adversas luego de la autorización del producto medicinal es importante. Permite el monitoreo continuo del balance riesgo beneficio del producto medicinal. Se pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacciones adversas.

#### **Posología y modo de administración:**

Nota: El contacto del concentrado sin diluir con equipamiento plastificado de PVC o dispositivos utilizados para preparar soluciones para infusión no está recomendado. Para minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP [di-(2-etilexil)ftalato], que puede ser lixiviado a partir de bolsas de infusión o sets de PVC, las soluciones diluidas de paclitaxel inyección deben ser almacenadas en botellas (vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administradas a través de sets de administración con líneas de polietileno.

Todos los pacientes deben ser premedicados previo a la administración de paclitaxel para prevenir reacciones de hipersensibilidad severas. Tal premedicación puede consistir en dexametasona 20 mg PO administrado aproximadamente 12 a 6 horas antes de paclitaxel, difenhidramina (o su equivalente) 50 mg IV 30 a 60 minutos previo a paclitaxel y cimetidina (300 mg) o ranitidina (50 mg) IV 30 a 60 minutos antes de paclitaxel.

Para pacientes con carcinoma de ovario, los siguientes regímenes son recomendados (ver Estudios clínicos: Carcinoma ovárico):

a) Para pacientes no tratados previamente con carcinoma de ovario uno de los siguientes regímenes recomendados puede ser administrado cada 3 semanas.

Paclitaxel administrado intravenosamente por 3 horas a una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> seguido por cisplatino a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>; o

Paclitaxel administrado intravenosamente por 24 horas a una dosis de 135 mg/m<sup>2</sup> seguido por cisplatino a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>.

b) En pacientes previamente tratados con quimioterapia para carcinoma de ovario paclitaxel ha sido utilizado a varios esquemas de dosis; sin embargo, el régimen óptimo no está claro aún. El régimen recomendado es paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> o 175 mg/m<sup>2</sup> administrado intravenosamente por 3 horas cada 3 semanas.

Para pacientes con carcinoma de mama los siguientes regímenes son recomendados:

a) Para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama de nodo positivo el régimen recomendado es paclitaxel a una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> intravenosamente por 3 horas cada 3 semanas por cuatro cursos administrado secuencialmente a la quimioterapia de combinación conteniendo doxorubicina. La prueba clínica utilizó cuatro cursos de doxorubicina y ciclofosfamida.

b) Luego del fallo de quimioterapia inicial para enfermedad metastásica o recaída dentro de 6 meses de la quimioterapia adyuvante paclitaxel a una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> administrado intravenosamente por 3 horas cada 3 semanas ha mostrado ser efectivo.

Para pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas el régimen recomendado, administrado cada 3 semanas, es paclitaxel administrado intravenosamente por 24 horas a una dosis de 135 mg/m<sup>2</sup> seguido por cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>.

Para pacientes con sarcoma Kaposi relacionado con SIDA se recomienda Paclitaxel administrado a una dosis de 135 mg/m<sup>2</sup> intravenosamente por 3 horas cada 3 semanas o a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> administrado intravenosamente por 3 horas cada 2 semanas (intensidad de dosis 45-50 mg/m<sup>2</sup>/semana). En las dos pruebas clínicas para evaluar estos esquemas el esquema anterior (135 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) fue más tóxico que el último. Además, todos los pacientes con estado de rendimiento bajo fueron tratados con el último esquema (100 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas).

En base a la inmunosupresión en pacientes con enfermedad HIV avanzada se recomiendan las siguientes modificaciones en estos pacientes:

Reducir la dosis de dexametasona como una de las tres drogas de premedicación a 10 mg PO (en lugar de 20 mgPO);

Iniciar o repetir el tratamiento con paclitaxel únicamente si el recuento de neutrófilos es al menos 1000 células/mm<sup>3</sup>;

Reducir la dosis de cursos subsecuentes de paclitaxel en 20% para pacientes que experimentan neutropenia severa (neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup> por una semana o más); y Iniciar el factor de crecimiento hematopoyético concomitante (G-CSF) como sea clínicamente indicado.

Para la terapia de pacientes con tumores sólidos (ovario, mama y NSCLC), los cursos de paclitaxel no deben ser repetidos hasta que el recuento de neutrófilos sea 1500 células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas sea al menos 100000 células/mm<sup>3</sup>. Paclitaxel no debe ser administrado a pacientes con sarcoma Kaposi relacionado con SIDA si el recuento de neutrófilos básico o subsecuente es menos de 1000 células/mm<sup>3</sup>. Los pacientes que experimentan neutropenia severa (neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup> por una semana o más) o neuropatía periférica severa durante la terapia con paclitaxel deben tener una reducción de la dosis del 20% para los cursos subsecuentes de paclitaxel. La incidencia de neurotoxicidad y la severidad de neutropenia aumentan con la dosis.

Daño hepático:

Los pacientes con daño hepático pueden tener un aumento del riesgo de toxicidad particularmente mielosupresión grafo-III. Las recomendaciones para el ajuste de la dosificación para el primer curso de terapia se muestran en la siguiente tabla para infusiones de 3 y 24 horas. Una posterior reducción de la dosis en cursos subsecuentes debe estar basada en la tolerancia individual. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por el desarrollo de mielosupresión profunda.

Tabla 1: Recomendaciones para la dosificación en pacientes con daño hepático<sup>a</sup>:

Grado de daño hepático			Dosis recomendada de Paclitaxel <sup>c</sup> (mg/m <sup>2</sup> )
Niveles de transaminasas		Niveles de carga biológica <sup>b</sup>	
<b>Infusión de 24 horas</b>			
< 2 x ULN	y	≤ 1.5 mg/dl	135
2 a < 10 x ULN	y	≤ 1.5 mg/dl	100
< 10 x ULN	y	1.6 – 7.5 mg/dl	50
≥ 10 x ULN	o	> 7.5 mg/dl	No recomendado
<b>Infusión de 3 horas</b>			
< 10 x ULN	y	≤ 1.25 x ULN	175
< 10 x ULN	y	1.26 – 2.0 x ULN	135
< 10 x ULN	y	2.01 – 5.0 x ULN	90
≥ 10 x ULN	o	> 5.0 x ULN	No recomendado

<sup>a</sup>Estas recomendaciones se basan en dosificaciones para pacientes sin daño hepático de 135 mg/m<sup>2</sup> por 24 horas o 175 mg/m<sup>2</sup> por 3 horas.

<sup>b</sup>Las diferencias en el criterio para niveles de carga biológica entre infusión de 3 y 24 horas son debidas a diferencias en el diseño de la prueba clínica.

°Las recomendaciones de dosificación son para terapia de primer curso; posteriores reducciones de la dosis en cursos subsecuentes deben estar basados en tolerancia individual.

#### Precauciones de preparación y administración:

Paclitaxel es una droga anticáncer citotóxica y, como con otros compuestos potencialmente citotóxicos, debe tenerse cuidado en la manipulación de paclitaxel inyección. Se recomienda el uso de guantes. Si paclitaxel inyección tiene contacto con la piel lavar la piel inmediatamente y exhaustivamente con agua y jabón. Luego de exposición tópica los eventos han incluido estremecimiento, quemadura y enrojecimiento.

Si paclitaxel entra en contacto con membranas de la mucosa las membranas deben ser enjuagadas exhaustivamente con agua. Luego de inhalación se han reportado disnea, dolor de pecho, ojos irritados, dolor de garganta y náuseas. Dada la posibilidad de extravasación se recomienda monitorear de cerca el sitio de infusión por posible infiltración durante la administración de la droga.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Preparaciones para administración IV: Previo a la infusión Paclitaxel inyección debe ser diluido utilizando técnicas asépticas en inyección de cloruro de sodio 0.9%, o inyección de dextrosa 5%, o inyección de cloruro de sodio 0.9% y dextrosa 5% o dextrosa 5% en inyección Ringer hasta una concentración final de 0.3 a 1.2 mg/ml.

Las soluciones de Paclitaxel preparadas para infusión pueden ser almacenadas por hasta 12 horas a 25°C con protección de la luz cuando se diluye en solución de dextrosa 5% o inyección de cloruro de sodio 0.9%.

Con protección de la luz se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución preparada para infusión a 5°C y a 25°C por 7 días cuando se diluye en solución de dextrosa 5% y por 14 días cuando se diluye en inyección de cloruro de sodio 0.9%. Desde un punto de vista microbiológico el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán mayores a 24 horas y 2 a 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Luego de la dilución es para un solo uso únicamente.

Tras la preparación las soluciones pueden mostrar turbidez que es atribuida al vehículo de la formulación y no se quita por filtración. Paclitaxel inyección debe ser administrado a través de un filtro en línea con una membrana de microporo 0.22 µm. No se han notado pérdidas de potencia significativas luego de la administración simulada de la solución a través de un tubo IV conteniendo un filtro en línea.

Ha habido reportes raros de precipitación durante las infusiones de paclitaxel usualmente hacia el final del período de infusión de 24 horas. A pesar de que la causa de esta precipitación no ha sido elucidada está probablemente vinculada con la sobresaturación de la solución diluida. Para reducir el riesgo de precipitación paclitaxel debe ser utilizado tan pronto como sea posible luego de la dilución y debe evitarse la agitación, vibración o sacudidas excesivas. Los sets de infusión deben enjuagarse bien antes de usar. Durante la infusión la apariencia de la solución debe ser regularmente inspeccionada y la infusión debe detenerse si se presenta precipitación.

Para minimizar la exposición del paciente a DEHP que puede ser lixiviado de las bolsas, sets o instrumentos medicinales de PVC plastificado las soluciones de paclitaxel deben ser almacenadas en botellas que no sea de PV (vidrio, polipropileno) o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) y administradas a través de sets de administración con línea de polietileno. El uso filtros (por ej. IVEX-2) que incorporan entrada y o salida con tubo corto de PVC plastificado no ha resultado en lixiviación significativa de DEHP.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

El metabolismo de paclitaxel se caracteriza por isoenzimas citocromo P450 CYP2C8 y CYP3A4. En ausencia de estudios formales de interacción clínica de la droga debe tenerse cuidado cuando se administra paclitaxel concomitantemente con sustratos o inhibidores conocidos de isoenzimas citocromo P450 CYP2C8 y CYP3A4. Debe tenerse cuidado cuando se administra paclitaxel concomitantemente con sustratos (por ej. midazolam, buspirona, felodipina, lovastatina, eletriptano, sildenafilo, simvastatina y triazolam), inhibidores (por ej. atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) e inductores (por ej. rifampina y carbamazepina) de CYP3A4 conocidos.

Debe tenerse cuidado también cuando se administra paclitaxel concomitantemente con sustratos (por ej. repaglinida y rosiglitazona), inhibidores (por ej. gemfibrozil) e inductores (por ej. rifampina) de CYP2C8 conocidos.

No se han evaluado potenciales interacciones entre Paclitaxel, un sustrato de CYP3A4 e inhibidores de proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir), que son sustratos y/o inhibidores de CYP3A4 en las pruebas clínicas.

Los reportes en la bibliografía sugieren que los niveles plasmáticos de doxorubicina (y su metabolito activo doxorubicinol) pueden ser incrementados cuando se utiliza paclitaxel y doxorubicina en combinación.

### **Incompatibilidades**

Polyoxyl aceite de ricino puede resultar en di-(2-etilexil) ftalato [DEHP] lixiviando a partir de contenedores plastificados de cloruro de polivinilo (PVC) a niveles que aumentan con el tiempo y la concentración. Consecuentemente, la preparación, almacenamiento y administración de paclitaxel debe ser llevada a cabo en equipamientos que no contengan PVC tales como vidrio, polipropileno o poliolefina.

El producto no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la preparación para administración IV.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo:

Embarazo Categoría D

Paclitaxel puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si se utiliza paclitaxel durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe esta droga la paciente debe ser informada sobre el potencial riesgo. Las mujeres fértiles deben ser informadas para evitar quedar embarazadas.

Madres lactantes:

No se conoce si la droga es excretada en la leche humana. Debido a que varias drogas son excretadas en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en infantes lactantes se recomienda discontinuar la lactancia cuando se recibe terapia con paclitaxel.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

El producto medicinal contiene alcohol el cual puede dañar la habilidad de conducir u operar máquinas.

### **Sobredosis:**

No existe antídoto conocido para la sobredosis de paclitaxel. Las complicaciones primarias anticipadas de la sobredosis consistirían en supresión de la médula ósea, neurotoxicidad

periférica y mucositis. Sobredosis en pacientes pediátricos pueden estar asociadas con toxicidad aguda de etanol.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01CD01

Grupo farmacoterapéutico: L–Agentes antineoplásicos y agentes e inmunomoduladores, L01-Agentes antineoplásicos, L01C-Alcaloides de plantas y otros productos naturales, L01CD-Taxanos

Mecanismo de acción

Paclitaxel es un nuevo agente de antimicrotúbulo que promueve el montaje de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos previniendo la despolimerización. Esta estabilidad resulta en la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos que es esencial para la interfase y funciones celulares mitóticas vitales. Además, paclitaxel induce matrices anormales o “manojos” de microtúbulos a lo largo del ciclo celular y múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Luego de la administración intravenosa de paclitaxel la droga exhibió una disminución bifásica en las concentraciones plasmáticas. La disminución inicial rápida representa distribución al compartimiento periférico y eliminación de la droga. La fase posterior se debe, en parte, a un flujo relativamente lento de paclitaxel del compartimiento periférico.

Los parámetros farmacocinéticos de paclitaxel luego de infusiones de 3 y 24 horas a niveles de dosis de 135 y 175 mg/m<sup>2</sup> fueron determinados en el estudio aleatorizado Fase 3 en pacientes con cáncer de ovario y se resumen en la tabla:

**Tabla 9: Resumen de parámetros farmacocinéticos – valores medios**

Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Duración de infusión (h)	N la (Pacientes)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC (0-∞) (ng.h/ml)	CL <sub>T</sub> (L/h/m <sup>2</sup> )	T <sub>1/2</sub> (h)
135	24	2	195	6300	21.7	52.7
175	24	4	365	7993	23.8	15.7
135	3	7	2170	7952	17.7	13.1
175	3	5	3650	15007	12.2	20.2

C<sub>max</sub> = Concentración plasmática máxima  
AUC (0-∞) = Área bajo la curva concentración plasmática-tiempo de 0 a infinito  
CL<sub>T</sub> = Eliminación corporal total

Parece que con la infusión de 24 horas de paclitaxel un aumento del 30% en la dosis (135 mg/m<sup>2</sup> versus 175 mg/m<sup>2</sup>) incrementó la C<sub>max</sub> en 87%, mientras que AUC (0-∞) permaneció proporcional. Sin embargo, con una infusión de 3 horas, para un aumento del 30% en la dosis C<sub>max</sub> y AUC (0-∞) fueron incrementados en 68% y 89%, respectivamente. El volumen medio aparente de distribución en estado estacionario con la infusión de 24 horas de paclitaxel varió de 227 a 688 L/m<sup>2</sup>, indicando distribución extravascular extensiva y/o unión tisular de paclitaxel.

La farmacocinética de paclitaxel fue también evaluada en pacientes adultos con cáncer que recibieron dosis simples de 15-135 mg/m<sup>2</sup> administrada en infusiones de 1 hora (n = 15), 30-275 mg/m<sup>2</sup> administrada en infusiones de 6 horas (n = 36) y 200-275 mg/m<sup>2</sup> administrada en infusiones de 24 horas (n = 54) en estudios Fase 1 y 2. Los valores para CL<sub>T</sub> y volumen de distribución fueron consistentes con los hallazgos en el estudio Fase 3. La farmacocinética de paclitaxel en pacientes con sarcoma Kaposi relacionado con SIDA no ha sido estudiada.

Estudio *in vitro* de la unión a proteínas séricas humanas utilizando concentraciones de paclitaxel variando de 0.1 a 50 µg/ml indican que entre 89%-98% de la droga se une; la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectó la unión a proteínas de paclitaxel.

Luego de la administración intravenosa de dosis de 15-275 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel inyección como infusiones de 1, 6 o 24 horas los valores medios para la recuperación urinaria acumulada de la droga sin modificación varió de 1.3% a 12.6% de la dosis, indicando eliminación no renal extensa. En cinco pacientes administrados con dosis de 225 o 250 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel radioetiquetado como infusión de 3 horas una media de 71% de la radioactividad fue excretada en las heces en 120 horas y 14% fue recuperada en la orina. La recuperación total de radiactividad varió de 56% a 101% de la dosis. Paclitaxel representó una media de 5% de la radioactividad administrada recuperada en las heces, mientras que los metabolitos, primariamente 6α-hidroxi paclitaxel, contabilizaron para el balance. Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y porciones de tejido mostraron que paclitaxel fue metabolizado primariamente a 6α-hidroxi paclitaxel por la isoenzima citocromo P450 CYP2C8; y a dos metabolitos menores, 3'-p-hidroxi paclitaxel y 6α,3'-p-dihidroxi paclitaxel por CYP3A4. *In vitro*, el metabolismo de paclitaxel a 6α-hidroxi paclitaxel fue inhibido por un número de agentes (ketoconazol, verapamilo, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, tenipósido, etopósido y vincristina), pero las concentraciones utilizadas excedieron aquellas encontradas *in vivo* luego de la dosis terapéutica normal. Testosterona, 17α-etinil estradiol, ácido retinoico y quercetina, un inhibidor específico de CYP2C8, también inhibieron la formación de 6α-hidroxi paclitaxel *in vitro*. La farmacocinética de paclitaxel puede también ser alterada *in vivo* como resultado de interacciones con compuestos que son sustratos, inductores o inhibidores de CYP2C8 y/o CYP3A4.

La disposición y toxicidad de la infusión de 3 horas de paclitaxel fueron evaluadas en 35 pacientes con grados variables de la función hepática. En relación a pacientes con bilirrubina normal la exposición de paclitaxel plasmático en pacientes con bilirrubina sérica anormal ≤ 2 veces el límite superior de lo normal (ULN) administrados con 175 mg/m<sup>2</sup> fue incrementado pero sin incremento aparente en la frecuencia o severidad de la toxicidad. En cinco pacientes con bilirrubina sérica total > 2 veces ULN hubo una mayor incidencia estadísticamente no significativa de mielosupresión severa, aún a una dosis reducida (110 mg/m<sup>2</sup>) pero no se observó incremento en la exposición plasmática. El efecto de la disfunción renal sobre la disposición de paclitaxel no ha sido investigado. Posibles interacciones de paclitaxel con medicaciones administradas concomitantemente no han sido formalmente investigadas.

Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis y daño de la fertilidad:

El potencial carcinogénico de paclitaxel no ha sido estudiado. Paclitaxel ha demostrado ser clastogénico *in vitro* (aberraciones de cromosomas en linfocitos humanos) e *in vivo* (prueba de micronúcleo en ratones). Paclitaxel no fue mutagénico en la prueba Ames o en el ensayo de mutación de gen CHO/HGPRT.

La administración de paclitaxel previo a o durante el apareamiento produjo daño de la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis igual o mayores a 1 mg/kg/día (cerca de 0.04 de

la dosis humana máxima diaria en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). A esta dosis paclitaxel causó índices de fertilidad y reproductivos reducidos y aumento de la embrio y fetotoxicidad.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de enero de 2021.