FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paclitaxel Hospira 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 6 mg de paclitaxel.

La composición cuantitativa de cada presentación se proporciona en la siguiente tabla:

Presentación	Concentración	Cantidad de Paclitaxel	Volumen de la solución
30 mg/5 ml	6 mg/ml	30 mg	5 ml
100 mg/16,7 ml	6 mg/ml	100 mg	16,7 ml
150 mg/25 ml	6 mg/ml	150 mg	25 ml
300 mg/50 ml	6 mg/ml	300 mg	50 ml

Excipiente(s) con efecto conocido

Etanol 396 mg/ml (49,7 % v/v)
ricinoleato de macrogolglicerol (aceite de ricino polioxietilenado) 527 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Paclitaxel Hospira es una solución viscosa, transparente, incolora a ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Carcinoma de ovario:
En primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, paclitaxel está indicado, en combinación con cisplatino, para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de ovario o con enfermedad residual (> 1 cm), tras laparotomía inicial.

En segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, paclitaxel está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras el fracaso de la terapia estándar con derivados del platino.

Carcinoma de mama:
En el tratamiento adyuvante, paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama y ganglios positivos, después de haber recibido la combinación de antraciclina y ciclofosfamida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(tratamiento AC). El tratamiento adyuvante con paclitaxel debería considerarse como una alternativa a la continuación del tratamiento AC.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, tanto en combinación con una antraciclina en pacientes en los que el tratamiento con antraciclinas está indicado o en combinación con trastuzumab, en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 en el rango 3+ determinado por inmunohistoquímica y en las cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas (ver secciones 4.4. y 5.1.).

Como agente único, paclitaxel está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico de mama en pacientes que han fracasado, o no son candidatos a la terapia estándar con derivados de antraciclina.

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado:
Paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) en pacientes que no son candidatos a cirugía potencialmente curativa y/o radioterapia.

Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA:
Paclitaxel está indicado para el tratamiento de los pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado (SK) vinculado al SIDA, para los cuales ha fracasado una terapia previa con antraciclina liposomal.

Los datos de eficacia que apoyan esta indicación son limitados, en el apartado 5.1 se muestra un resumen de los estudios relevantes.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Pre-medicación: Para prevenir reacciones de hipersensibilidad graves, previamente a la administración de Paclitaxel, todos los pacientes deberán recibir una premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H_2, por ejemplo:

Medicamento	Dosis	Administración previa a Paclitaxel
Dexametasona	20 mg oral* ó IV**	Oral: Aprox.12 y 6 horas IV: 30-60 min
Difenhidramina***	50 mg IV	30 a 60 min
Cimetidina o Ranitidina	300 mg IV 50 mg IV	30 a 60 min

* 8-20 mg para pacientes SK
** intravenosa
*** o un antihistamínico equivalente, p.ej. clorfeniramina 10 mg IV, administrado 30 a 60 minutos antes que Paclitaxel

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorizar estrechamente el lugar de la perfusión por la posible infiltración durante la administración**.**

Primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario: aunque se están estudiando otras pautas de dosificación, se recomienda un régimen de combinación de paclitaxel y cisplatino.

De acuerdo con la duración de la perfusión, se recomiendan las siguientes dosis: 175 mg/m^2 de paclitaxel por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de una dosis de 75 mg/m^2 de cisplatino cada tres semanas ó 135 mg/m^2 de paclitaxel, en una perfusión intravenosa de 24 horas, seguido de 75 mg/m^2 de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver sección 5.1.)

Segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario: la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2, administrado durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama: La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 administrado durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos, durante cuatro ciclos, y a continuación del tratamiento AC.

Primera línea de quimioterapia de carcinoma de mama: cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina (50 mg/m^2), debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de paclitaxel es de 220 mg/m^2 administrados por vía intravenosa durante un periodo de tres horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos (ver secciones 4.5 y 5.1).

Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 administrados por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver sección 5.1.). La perfusión de paclitaxel puede comenzar al día siguiente de la dosis de inicio de trastuzumab o inmediatamente después de las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada. (para una posología más detallada, ver la Ficha Técnica de trastuzumab).

Segunda línea de quimioterapia de carcinoma de mama: la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 administrados durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento del CPNM avanzado: la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2, administrado durante un período de 3 horas, seguido de 80 mg/m^2 de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento de SK vinculado al SIDA: la dosis recomendada de paclitaxel es de 100 mg/m^2, administrada en una perfusión intravenosa de 3 horas, cada dos semanas.

Ajuste de la dosis: Las dosis posteriores de paclitaxel deberán administrarse según la tolerancia de cada paciente.

La administración de paclitaxel no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ a 1.500/mm^3 (≥ a 1.000/ mm^3 para pacientes SK) y el recuento de plaquetas ≥ a 100.000/mm^3 (≥ a75.000/ mm^3 para pacientes SK) (ver sección 4.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes que presenten una neutropenia grave (recuento de neutrófilos <500/mm^3 durante ≥ 7 días) o neuropatía periférica grave, deberán recibir una dosis reducida en un 20% (25% en los pacientes SK) en los ciclos sucesivos (ver sección 4.4).

Pacientes con alteración hepática:
Los datos disponibles no son adecuados como para recomendar una modificación de la dosis en los pacientes con alteración hepática moderada o medianamente severa. (ver sección 4.4 y 5.2). Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Población pediátrica_

No se ha establecido la seguridad y eficacia de paclitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración:
El concentrado para solución para perfusión se debe diluir antes de usar (ver sección 6.6) y solo debe ser administrado por vía intravenosa

Paclitaxel debe administrarse a través de un filtro en línea provisto de una membrana microporosa ≤ 0,22 micras (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes con un recuento basal de neutrófilos <1.500/mm^3 (< 1.000/mm^3 para pacientes SK) o plaquetas < 100.000/mm^3 (< 75.000/mm^3 en pacientes SK).
- Pacientes con SK que sufren infecciones concurrentes, graves e incontroladas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la utilización de agentes quimioterapéuticos. Teniendo en cuenta que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad significativas, es necesario disponer de los medios adecuados para tratarlas.

Debido a la posibilidad de extravasación, se aconseja supervisar estrechamente el lugar de la perfusión por la posible infiltración durante la administración del medicamento.

Los pacientes deberán ser premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H_2. (ver sección 4.2).

Paclitaxel debe administrarse previamente a cisplatino cuando se utilice en combinación. (ver sección 4.5).

Reacciones de hipersensibilidad significativas, caracterizadas por disnea e hipotensión que requirieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada, se presentaron en < 1% de los pacientes que recibieron paclitaxel tras una premedicación adecuada. Se han notificado casos raros de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo acontecimientos muy raros de reacciones anafilácticas con resultado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de muerte. Estas reacciones probablemente estén mediadas por histamina. En caso de reacciones de hipersensibilidad grave, la perfusión de paclitaxel deberá interrumpirse de inmediato, iniciándose tratamiento sintomático y el paciente no será expuesto de nuevo al fármaco. El ricinoleato de macrogolglicerol (aceite de ricino polioxietilenado), un excipiente de este medicamento, puede causar estas reacciones.

La **mielosupresión** (principalmente la neutropenia, es la toxicidad limitante de dosis. El número mínimo de neutrófilos se presentó en una mediana de 11 días. Se deberán realizar recuentos sanguíneos con frecuencia. Los pacientes no podrán continuar con el tratamiento hasta recuperar una cifra de neutrófilos ≥ 1.500/mm^3 (≥ 1.000/ mm^3 para pacientes SK) y el de plaquetas hasta recuperar ≥ 100.000/mm^3 (≥ 75.000/ mm^3 para pacientes SK). En el estudio clínico SK, la mayoría de los pacientes recibieron factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF) (ver sección 4.2 y 4.3).

En raras ocasiones se han comunicado anomalías graves de la conducción cardíaca con paclitaxel como agente único**.** Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción durante la administración de paclitaxel, se administrará la terapia adecuada monitorizando al paciente durante el tratamiento posterior con paclitaxel.

Durante la administración de paclitaxel, se han descrito hipotensión, hipertensión y bradicardia; generalmente los pacientes son asintomáticos y no requieren tratamiento. Es recomendable monitorizar las constantes vitales, especialmente durante la primera hora de perfusión de paclitaxel. En pacientes con CPNM se han observado eventos cardiovasculares graves con una frecuencia mayor que en los pacientes con carcinoma de mama u ovario. En el estudio clínico de SK vinculado al SIDA se informó de un solo caso de fallo cardíaco relacionado con paclitaxel.

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial de cáncer de mama metastásico, debe prestarse atención a la monitorización de la función cardíaca. Cuando los pacientes son candidatos para el tratamiento con paclitaxel en esta combinación deberán someterse a una revisión de la función cardíaca de base que incluya historial clínico, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o gammagrafía isotópica (MUGA). Además la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización ayudará a identificar a aquellas pacientes que desarrollen disfunción cardíaca y los médicos tratarán de evaluar cuidadosamente la dosis acumulativa (mg/m^2) de antraciclina administrada cuando decidan la frecuencia de su administración en lo que respecta a la valoración de la función ventricular. Cuando las pruebas indiquen deterioro de la función cardiaca, aunque sea asintomática, los médicos deberán tratar de evaluar cuidadosamente los beneficios clínicos de esta terapia frente al potencial para producir daño cardiaco, incluyendo el potencial para producir daño cardíaco irreversible. Si se continúa con la administración de tratamiento, la monitorización de la función cardiaca deberá ser más frecuente (p.ej cada 1-2 ciclos). Para más datos ver la Ficha Técnica de herceptin o doxorubicina.

Aunque la aparición de **neuropatía periférica** es frecuente, el desarrollo de síntomas graves es rara. En casos graves, se recomienda reducir la dosis en un 20% (25 % para pacientes SK) en los ciclos sucesivos de paclitaxel. En pacientes diagnosticados de CPNM o de carcinoma de ovario se observó que la administración de paclitaxel en perfusión de 3 horas junto con cisplatino, en primera línea de tratamiento, provocó una mayor incidencia de neurotoxicidad grave en comparación con la administración de paclitaxel en monoterapia o de ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En los pacientes con **alteración hepática** puede incrementarse el riesgo de toxicidad, especialmente en la mielosupresión grado III-IV. No hay evidencias de que la toxicidad de paclitaxel se incremente cuando se

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

administra en perfusión continua de 3 horas a pacientes con alteración moderada de la función hepática. Cuando paclitaxel se administra en perfusiones más prolongadas a pacientes con alteración moderada a grave de la función hepática, puede observarse un incremento de la mielosupresión. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para controlar el desarrollo de una mielosupresión grave (ver sección 4.2). La información disponible no es suficiente para recomendar modificaciones en la dosificación de pacientes con alteraciones hepáticas suaves o moderadas (ver 5.2).
No se dispone de datos en pacientes con colestasis grave. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Se debe prestar especial atención para evitar la administración intraarterial de paclitaxel, ya que tras la administración intraarterial se observaron reacciones tisulares graves en estudios de tolerancia local realizados en animales.

Raramente se ha notificado **colitis pseudomembranosa**, incluyendo casos en pacientes no tratados conjuntamente con antibióticos. Esta reacción podría ser considerada en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea grave o persistente que aparecen durante o inmediatamente después del tratamiento con paclitaxel.

Paclitaxel en combinación con radioterapia en el tratamiento del carcinoma de pulmón, sin tener en cuenta la secuencia del tratamiento, puede contribuir al desarrollo de **neumonitis intersticial.**

Paclitaxel ha mostrado ser teratógeno, embriotóxico y mutágeno en varios experimentos. Por tanto, los pacientes, tanto hombres como mujeres en edad fértil, debenutilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento con paclitaxel, y durante el período recomendado después del mismo (ver sección 4.6). Se debe aconsejar a todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, que soliciten orientación sobre la conservación de la fertilidad antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible causada por el tratamiento con paclitaxel.

Mucositis grave: los casos de mucositis en pacientes con SK, son raros. Si se producen estas reacciones graves, la dosis de paclitaxel debe reducirse un 25 %.

Trastornos oculares
Se han notificado casos de agudeza visual reducida debido al edema macular cistoide (EMC) durante el tratamiento con paclitaxel y con otros taxanos (ver sección 4.8). Los pacientes con deterioro de la visión durante el tratamiento con paclitaxel deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo. Se debe interrumpir el tratamiento con paclitaxel si se confirma un diagnóstico de EMC e iniciar un tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves porque contiene ricinoleato de macrogolglicerol.

Este medicamento contiene 49,7% de etanol que se corresponde con una cantidad de 21 g por dosis. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen a1coholismo.
El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede afectar también a la acción de otros medicamentos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria (ver sección 4.7).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El aclaramiento de paclitaxel no se altera por la premedicación con cimetidina.

Cisplatino: En la administración de paclitaxel en primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario la secuencia recomendada es la administración de paclitaxel antes que cisplatino. Cuando paclitaxel es administrado antes que cisplatino, el perfil de seguridad de paclitaxel se corresponde con el descrito en su uso como agente único. Cuando se administró paclitaxel después de cisplatino, los pacientes mostraron una marcada mielosupresión y un descenso aproximado del 20% en el aclaramiento de paclitaxel. Los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino pueden sufrir un incremento del riesgo de alteraciones renales comparado al riesgo producido por cisplatino solo en los cánceres ginecológicos.

Doxorubicina: El régimen recomendado para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico es la administración de paclitaxel 24 horas después de la doxorubicina, ya que la eliminación de la doxorubicina y sus metabolitos activos puede reducirse cuando doxorubicina y paclitaxel se administran con un corto intervalo de tiempo (ver secciones 4.2 y 5.2).

Se han observado efectos de secuencia caracterizados por episodios más profundos de neutropenia y estomatitis con el uso de paclitaxel en combinación con doxorrubicina cuando paclitaxel se administró antes de doxorrubicina y con tiempos de perfusión más largos que los recomendados (paclitaxel administrado durante 24 horas; doxorrubicina durante 48 horas).

Principios activos metabilizados en el hígado: El metabolismo del paclitaxel se cataliza, en parte, a través de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por tanto, en ausencia de estudios de interacciones farmacológicas FC, deberá actuarse con precaución al administrar paclitaxel de manera concomitante con medicamentos que son inhibidores conocidos de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., ketoconazol y otros antimicóticos imidazoles, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, deferasirox, trimetoprima, clopidrogel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir) porque la toxicidad del paclitaxel podría aumentar debido a la mayor exposición al mismo. No se recomienda la administración concomitante de paclitaxel con medicamentos que son inductores conocidos de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej ., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) porque su eficacia podría verse comprometida debido a la menor exposición al paclitaxel por CYP2C8 o CYP3A4.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / anticoncepción en hombres y mujeres:
Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que reciben paclitaxel que eviten quedarse embarazadas y que informen inmediatamente a su médico en caso de que esto ocurra.

Debido al potencial de genotoxicidad, se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de paclitaxel.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Debido al potencial de genotoxicidad, se recomienda que los hombres en tratamiento con paclitaxel con parejas femeninas en edad fértil utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de paclitaxel.

Embarazo:

No se dispone de información sobre el uso de paclitaxel en pacientes embarazadas, sin embargo, al igual que otros fármacos citotóxicos, paclitaxel podría causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se sospecha que Paclitaxel puede causar graves defectos en el nacimiento cuando se administra en el embarazo.

No debe utilizarse paclitaxel durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con paclitaxel.

Lactancia:
Según informes de casos publicados de tres mujeres, se ha detectado paclitaxel en la leche materna después de la administración.

Debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves en lactantes por la presencia de paclitaxel en la leche materna, se aconseja a la madre que no amamante durante el tratamiento con paclitaxel y durante las 2 semanas posteriores a la última dosis (ver sección 4.3).

Fertilidad:
Los pacientes varones deben buscar asesoramiento sobre la crioconservación del esperma antes de iniciar el tratamiento con paclitaxel debido a la posibilidad de infertilidad. También se recomienda hablar sobre la preservación de la fertilidad con las pacientes antes de iniciar el tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento contiene alcohol lo que puede disminuir la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.4).

4.8. Reacciones adversas

A menos que se indique lo contrario, la discusión que se describe a continuación se refiere a la base de datos de seguridad global de 812 pacientes padeciendo tumores sólidos y tratados con paclitaxel como agente único en ensayos clínicos. Como la población SK es muy específica, al final de esta sección se presenta un capítulo especial basado en el estudio clínico con 107 pacientes.

A menos que se indique lo contrario, la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre pacientes que reciben paclitaxel para el tratamiento de carcinoma de ovario, carcinoma de mama o CPNM son generalmente similares. Ninguna de las toxicidades observadas se han visto claramente influenciadas por la edad.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El efecto indeseable más frecuentemente significativo fue la **mielosupresión.** Un 28% de los pacientes presentaron neutropenia grave (< 500 células/mm^3), pero no se asoció con episodios febriles. Tan sólo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante ≥ 7 días. Se notificó **trombocitopenia** en el 11% de los pacientes. Durante el estudio, un 3% de los pacientes presentaron al menos en una ocasión, un nadir en el recuento de plaquetas < 50.000/mm^3). Se observó **anemia** en un 64% de los pacientes, siendo grave (Hb <5mmol/l) en tan sólo un 6% de ellos. La incidencia y gravedad de la anemia están relacionadas con los valores basales de hemoglobina.

Neurotoxicidad, fundamentalmente **neuropatía periférica** fue más frecuente y grave con 175 mg/m^2 en perfusión de tres horas (85% de neurotoxicidad, 15% severa) que con 135 mg/m^2 en perfusión de 24 horas (25% de neuropatía periférica, 3% severa) cuando se combinó paclitaxel con cisplatino. En pacientes con CPNM, y pacientes con carcinoma de ovario tratados con paclitaxel durante tres horas seguidos de cisplatino, apareció un incremento en la incidencia de neurotoxicidad grave. La neuropatía periférica puede presentarse después del primer ciclo y empeorar con posteriores exposiciones a paclitaxel. En algunos casos, la neuropatía periférica fue la causa de la interrupción del tratamiento con paclitaxel. Habitualmente, los síntomas sensitivos mejoraron o desaparecieron varios meses después de la supresión de paclitaxel. La presencia de neuropatías previas derivadas de la administración de otras terapias no constituye una contraindicación para el tratamiento con paclitaxel.

Además, se ha demostrado que las neuropatías periféricas pueden persistir durante más de 6 meses tras la interrupción de paclitaxel.

En un 60% de los pacientes se detectó **artralgia** o **mialgia** y en el 13% de ellos fue grave.

Menos de un 1% de los pacientes tratados con paclitaxel presentaron **una reacción de hipersensibilidad significativa,** potencialmente fatal (definida como hipotensión que precisó tratamiento, angioedema, distrés respiratorio que requirió terapia broncodilatadora o urticaria generalizada). En 34% de los pacientes (17% de los estudios en curso) se presentaron reacciones de hipersensibilidad menores. Estas reacciones leves, principalmente rubor y rash, no precisaron tratamiento ni impidieron continuar la terapia con paclitaxel.

Edema macular cistoide (EMC): Se han notificado casos de agudeza visual reducida debido al EMC durante el tratamiento con paclitaxel y con otros taxanos. Los pacientes con deterioro de la visión durante el tratamiento con paclitaxel deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo.

Reacciones en el lugar de la inyección: Durante la administración intravenosa puede aparecer en el lugar de la inyección edema localizado, dolor, eritema e induración; en ocasiones, la extravasación puede producir celulitis. Se han comunicado casos de descamación de la piel, a veces relacionados con la extravasación. También se puede producir decoloración de la piel. En raras ocasiones se han comunicado recurrencias de reacciones cutáneas en el lugar de la extravasación previa, tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente. Por el momento se desconoce un tratamiento específico para las reacciones por extravasación.

Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a septicemia o fallo multiorgánico.

Alopecia: Se observó alopecia en el 87 % de los pacientes, que fue de inicio repentino. Se prevé una pérdida de cabello pronunciada del >50 % en la mayoría de los pacientes que experimenten alopecia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Más abajo se incluye una lista de los efectos indeseables de cualquier gravedad asociados con la administración de paclitaxel, como agente único, administrado en perfusión de tres horas en enfermedad metastásica e informados en 812 pacientes tratados en estudios clínicos y en los datos de seguridad (*) post-comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas a continuación, observadas en uno o varios estudios clínicos y las reacciones adversas obtenidas de la experiencia poscomercialización (las últimas se pueden atribuir a paclitaxel independientemente de la pauta de tratamiento), se definen utilizando el siguiente convenio:
Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones:	*muy frecuentes*: infección (principalmente en el tracto urinario e infecciones en el tracto respiratorio superior) con casos notificados de desenlace de muerte *poco frecuentes:* shock septicémico *raras(*)*: neumonía, sepsis, peritonitis *muy raras (*)*: colitis pseudomembranosa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	*muy frecuentes*: mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragias *raras (*):* neutropenia febril *muy raras(*)*: leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico
Trastornos del sistema inmunológico:	*muy frecuentes:* reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y erupción) *poco frecuentes:* reacciones de hipersensibilidad significativas, precisando tratamiento (hipotensión, edema angioneurótico, distrés respiratorio, urticaria generalizada, escalofríos y dolores de espalda, dolor en el pecho, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión). *raras(*)*: reacciones anafilácticas *muy raras (*)*: shock anafiláctico *frecuencia no conocida*: broncoespasmo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	*muy raras(*)*: anorexia *raras:* deshidratación *frecuencia no conocida (*)*: síndrome de lisis tumoral

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos psiquiátricos	*muy raras(*)*: estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso:	*muy frecuentes:* neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica**) *raras(*)*: neuropatía motora (con el resultado de debilidad distal motora) *muy raras(*)*: neuropatía autónoma (con el resultado de íleo paralítico e hipotensión ortostática), ataques epilépticos, convulsiones, encefalopatías, mareos, dolor de cabeza,ataxia
Trastornos oculares:	*muy raras(*):* alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotomas centellantes), especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas. *frecuencia no conocida (*)*: edema macular, fotopsia, flotadores vítreos.
Trastornos del oído y del laberinto:	*muy raras(*)*: ototoxicidad, pérdida de la audición, tinnitus, vértigo
Trastornos cardíacos:	*frecuentes:* bradicardia *poco frecuentes:* cardiomiopatía, taquicardia asintomática ventricular, taquicardia con bigeminismo, bloqueo auriculoventricular y síncope, infarto de miocardio *raras*: fallo cardiaco *muy raras(*)*: fibrilación atrial, taquicardia supraventricular
Trastornos vasculares:	*muy frecuentes:* hipotensión *poco frecuentes*: hipertensión, trombosis, tromboflebitis *muy raras(*)*: shock *frecuencia no conocida*: flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	*raras(*)*: disnea, derrame pleural, neumonía instersticial, fibrosis en el pulmón, embolia pulmonar, fallo respiratorio *muy raras(*)*: tos
Trastornos gastrointestinales:	*muy frecuentes:* náuseas, vómitos, diarrea *raras(*)*; obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis *muy raras* (*): trombosis mesentérica, esofagitis, estreñimiento, ascitis, colitis neutropénica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos hepatobiliares:	*muy raras(*)*: necrosis hepática, encefalopatía hepática (en ambos casos se notificaron resultados fatales).
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	*muy frecuentes*: alopecia *frecuentes*: alteraciones leves y transitorias de las uñas y de la piel. *raras(*)*: prurito, erupción cutánea, eritema *muy raras(*)*: síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, oncólisis (los pacientes deben protegerse las manos y los pies del sol). *frecuencia no conocida:* Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar***
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	*muy frecuentes:* artralgia, mialgia *frecuencia no conocida*: lupus eritematoso sistémico, esclerodermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	*Muy frecuentes:* mucositis *frecuentes:* reacciones en el lugar de la inyección (incluye edema localizado, dolor, eritema, induración, en ocasiones la extravasación puede causar celulitis, fibrosis cutánea y necrosis cutánea). *raras(*)*: astenia, pirexia, edema, malestar.
Exploraciones complementarias:	*frecuentes:* elevación importante de AST (SGOT)), elevación grave de fosfatasa alcalina *poco frecuentes*: elevación grave de bilirrubina *raras**: Incremento de la creatinina sérica

** Puede persistir durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento con paclitaxel
*** Notificado durante la experiencia poscomercialización de paclitaxel.

Las pacientes con cáncer de mama que recibieron paclitaxel en tratamiento de adyuvancia a continuación del tratamiento AC experimentaron mayor toxicidad neurosensorial, reacciones de hipersensibilidad, artralgia/mialgia, anemia, infección, fiebre, náuseas/vómitos y diarrea que las pacientes que sólo recibieron tratamiento AC. Sin embargo, la frecuencia de estas reacciones adversas fue la habitual con el uso de paclitaxel como agente único, tal y como se detalla más arriba.

Tratamiento combinado
La siguiente discusión se refiere a dos estudios principales para la quimioterapia de primera línea en el carcinoma de ovario (paclitaxel más cisplatino: más de 1050 pacientes); dos estudios fase III en el tratamiento de primera línea de carcinoma de mama metastásico: un estudio utilizó la combinación con doxorubicina (paclitaxel+doxorubicina: 267 pacientes), y en el otro estudio se administró la combinación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

con trastuzumab (paclitaxel más trastuzumab: 188 pacientes) y a dos estudios en fase III para el tratamiento de CPNM avanzado (paclitaxel más cisplatino: más de 360 pacientes) (ver sección 5.1).

Cuando se administró paclitaxel en perfusión de tres horas, seguido de cisplatino para la primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, apareció con mayor frecuencia y gravedad neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad en estos pacientes que en aquellos tratados con ciclofosfamida seguido de cisplatino. La mielosupresión fue menos frecuente y grave con paclitaxel en perfusión de tres horas seguido de cisplatino en comparación con ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En la quimioterapia de primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico, cuando se administró paclitaxel (220 mg/m^2) en perfusión de 3 horas, 24 horas después de la doxorubicina (50 mg/m^2), se notificaron: neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea, con mayor frecuencia y más gravedad en comparación con los datos de la terapia standard FAC (5-FU 500 mg/m^2, doxorubicina 50 mg/m^2 y ciclofosfamida 500 mg/m^2).
En cambio, las náuseas y los vómitos fueron menos frecuentes y menos graves en el régimen de paclitaxel (220 mg/m^2) / doxorubicina (50 mg/m^2) comparados con el régimen standard FAC. El uso de corticosteroides podría haber contribuido a disminuir la frecuencia y gravedad de las náuseas y vómitos en la rama de paclitaxel/doxorubicina.

Cuando paclitaxel se administró en perfusión de 3 horas en combinación con trastuzumab para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, los siguientes acontecimientos (independientemente de su relación con paclitaxel o trastuzumab) se notificaron más frecuentemente que con paclitaxel como agente único: fallo cardíaco (8% vs 1%), infección (46% vs 27%), escalofríos (42% vs 4%), fiebre (47% vs 23%), tos (42% vs 22%), eritema (39% vs 18%), artralgia (37% vs 21%), taquicardia (12% vs 4%), diarrea (45% vs 30%), hipertonía (11% vs 3%), epistaxis (18% vs 4%), acné (11% vs 3%), herpes simple (12% vs 3%), lesión accidental (13% vs 3%), insomnio (25% vs 13%), rinitis (22% vs 5%), sinusitis (21% vs 7%) y reacción en el lugar de la inyección (7% vs 1%). Algunas de estas diferencias en las frecuencias pueden deberse al mayor número y duración de los tratamientos con la combinación paclitaxel /trastuzumab frente a paclitaxel como agente único. Los acontecimientos graves se notificaron con una frecuencia similar para paclitaxel /trastuzumab y paclitaxel como agente único.

Cuando doxorubicina se administraba en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico, se observaron **anomalías en la contractilidad cardiaca** (≥20% de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda) en el 15% de los pacientes frente al 10% del régimen standard FAC. Se ha comunicado **insuficiencia cardiaca congestiva** en <1% en ambas ramas de tratamiento, paclitaxel/doxorubicina y estándar FAC.

La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes previamente tratados con antraciclinas dio como resultado una frecuencia y gravedad aumentadas de **disfunción cardiaca** en comparación con pacientes tratados con paclitaxel como fármaco único (New York Heart Association (NYHA) Clase I/II 10% frente a 0%; New York Heart Association (NYHA) Clase III/IV 2% frente a 1%) aunque raramente se ha asociado con la muerte (ver la Ficha Técnica de trastuzumab). En todos, excepto casos excepcionales, los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado.

Se han informado casos de **neumonitis por radiación** en pacientes que recibieron radioterapia concurrente.

Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Exceptuando las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (ver debajo), la frecuencia y gravedad de estas reacciones son generalmente similares entre los pacientes con SK y los pacientes tratados con paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, en base a los datos del estudio clínico incluyendo 107 pacientes.

Hematología y alteraciones del sistema linfático:
El principal problema de toxicidad dosis-dependiente observado de paclitaxel es una depresión medular. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante. Durante el primer ciclo del tratamiento, 20 % de los pacientes experimentaron una neutropenia grave (< 500 células/mm^3). Esta tasa se eleva a 39% del total durante todo el tratamiento. Se ha registrado una neutropenia de más de 7 días en el 41% de los pacientes y de 30-35 días en el 8% de los pacientes. Entre todos los casos seguidos, desapareció a los 35 días. El 22% de los pacientes experimentaron una neutropenia de grado 4 durante al menos 7 días.

La fiebre neutropénica relacionada con paclitaxel se ha registrado en el 14% de los pacientes y en el 1,3% de los ciclos de tratamientos. Hubo 3 casos de episodios sépticos que fueron mortales (2,8%), relacionados con paclitaxel durante el estudio sobre el SK-SIDA.

Se han registrado casos de trombocitopenia en el 50 % de los pacientes y fue grave (< 50.000 células/mm^3) en el 9%. Solamente el 14% experimentó una disminución del recuento de plaquetas <75.000 células /mm^3, al menos una vez durante el tratamiento. En < 3% de los pacientes se han constatado accidentes hemorrágicos relacionados con paclitaxel quedando estos fenómenos localizados.

En el 61% de los pacientes se observó anemia (Hb < 11 g/dl), de los cuales en 10% (Hb <8 g/dl) fue grave. En 21% de los casos los pacientes necesitaron transfusiones de glóbulos rojos.

Alteraciones Hepato-biliares:
De la totalidad de pacientes (a > 50 % se les administraba inhibidores de proteasas) que presentaban una función hepática basal normal, el 28%, 43% y 44% registraron un aumento respectivo de la tasa de bilirrubina, de la fosfatasa alcalina y de la SGOT. Para cada una de estas pruebas, los aumentos fueron graves en el 1% de los casos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No se conoce antídoto para la sobredosis por paclitaxel.
En caso de sobredosis, se debe monitorizar estrechamente al paciente. Cabe esperar que las principales complicaciones derivadas de la sobredosificación sean la mielosupresión, la neurotoxicidad periférica y la mucositis.

Las sobredosis en pacientes pediátricos pueden estar asociadas a la toxicidad aguda a etanol.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Taxanos
Código ATC: L01C D01.

Paclitaxel es un agente antimicrotubular que estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización. Esta estabilidad provoca la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red microtubular, que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Además, paclitaxel induce la formación de grupos anormales o haces de microtúbulos durante el ciclo celular y de ásteres múltiples de microtúbulos durante la mitosis.

Carcinoma de ovario:
En primera línea quimioterápica del carcinoma de ovario, la eficacia y seguridad de paclitaxel fue evaluada en dos amplios estudios controlados y aleatorios (frente al tratamiento con ciclofosfamida 750 mg/m^2 /cisplatino 75 mg/m^2).

En el ensayo del intergrupo (B-MS CA 139-209) alrededor de 650 pacientes con carcinoma de ovario primario en estadios II_{b-c}, III, ó IV recibieron un tratamiento máximo de 9 ciclos con paclitaxel (175 mg/m^2 durante 3 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m^2) o en comparación con el régimen control. En el segundo ensayo (GOG-111/B-MS CAS 139-022) se evaluó un máximo de 6 ciclos con paclitaxel (135 mg/m^2 durante 24 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m^2) o frente al tratamiento control que incluyó más de 400 pacientes con carcinoma de ovario en estadíos III y IV, con enfermedad residual >1 cm después de laparotomía de estadiaje o con metástasis a distancia. Aunque las dos diferentes posologías paclitaxel no se han comparado una con otra directamente, en ambos ensayos los pacientes tratados con paclitaxel en combinación con cisplatino tuvieron significativamente un alto porcentaje de respuesta, un mayor tiempo a la progresión y una mayor supervivencia comparada con la terapia estándar. Se observó un incremento de la neurotoxicidad, artralgia/mialgia, pero disminuyó la mielosupresión en los pacientes con carcinoma de ovario avanzado en los que se administró en perfusión de tres horas paclitaxel/cisplatino en comparación con aquellos pacientes que recibieron ciclofosfamida/cisplatino. El nivel de toxicidad grave fue comparable entre ambos grupos.

Carcinoma de mama:
En el estudio de tratamiento adyuvante de carcinoma de mama, 3121 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos fueron tratadas con paclitaxel en tratamiento adyuvante o no se les administró quimioterapia, tras recibir 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). La mediana del seguimiento fue de 69 meses. En los datos globales, las pacientes tratadas con paclitaxel tuvieron una reducción significativa del 18% de riesgo relativo de recurrencia de la enfermedad en relación a las pacientes que habían recibido solo tratamiento AC (p=0,0014), y una reducción significativa del 19% en el riesgo de muerte (p= 0,004) en relación a las pacientes que habían recibido solo tratamiento AC.

Los análisis retrospectivos mostraron beneficio en todas las pacientes evaluadas. En las pacientes con receptor hormonal negativo/tumores desconocidos, la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue del 28% (IC 95%: 0,59-0,86). En el subgrupo de pacientes con tumores receptor de hormonas positivo, la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue 9% (IC 95%: 0,78-1,07).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sin embargo, el diseño del estudio no investigó el efecto de la ampliación de la terapia AC más allá de 4 ciclos. En base solo a este estudio, no puede excluirse que los efectos observados podrían ser debidos parcialmente a la diferencia en la duración de la quimioterapia entre los dos grupos (AC, 4 ciclos; AC + paclitaxel, 8 ciclos). Por lo tanto, el tratamiento adyuvante con paclitaxel deberá considerarse como una alternativa a la ampliación de la terapia AC.

En un segundo estudio clínico más amplio de adyuvancia en pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, con un diseño similar, se aleatorizaron 3.060 pacientes que recibieron o no 4 ciclos de paclitaxel a dosis mayores de 225 mg/m^2 seguidos de 4 ciclos de AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). La mediana del seguimiento fue de 64 meses, las pacientes tratadas con paclitaxel tuvieron una reducción significativa del 17% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad comparado con las pacientes que recibieron tratamiento AC solo (p=0,006); el tratamiento con paclitaxel se asoció con una reducción en el riesgo de muerte del 7% (IC 95%: 0,78-1,12). Los análisis por subgrupos eran favorables al grupo de paclitaxel. En este estudio, las pacientes con tumor receptor hormonal positivo experimentaron una reducción en el riesgo de recurrencia de la enfermedad del 23% (IC: 95%:0,6-0,92); en el subgrupo de pacientes con tumor receptor hormonal negativo la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue del 10% (IC 95%:0,7-1,11).

La eficacia y seguridad de paclitaxel en primera línea de tratamiento en cáncer de mama metastásico fueron evaluadas en dos estudios pivotales, de fase III, aleatorios y abiertos.

En el primer estudio (BMS CA139-278), la combinación de doxorubicina en bolus (50 mg/m^2) seguido después de 24 horas de paclitaxel (220 mg/m^2 en perfusión de 3 horas) (AT), fue comparada con el régimen standard FAC (5-FU 500 mg/m^2, doxorubicina 50 mg/m^2, ciclofosfamida 500 mg/m^2), ambos administrados cada tres semanas durante 8 ciclos. En este estudio aleatorio, se incluyeron 267 pacientes con cáncer de mama metastásico, que no habían recibido tratamiento quimioterápico previo o solo quimioterapia sin antraciclinas, cuando fueron incluidas en el estudio. Los resultados mostraron una diferencia significativa en el tiempo de progresión para las pacientes que recibieron AT comparado con aquellas que habían recibido FAC (8,2 vs 6,2 meses; p= 0,029). La supervivencia mediana fue en favor de paclitaxel/doxorubicina vs FAC (23,0 vs 18,3 meses; p=0,004). En el grupo de tratamiento AT y FAC recibieron 44% y 48% respectivamente de quimioterapia continuada, la cual incluía la administración de taxanos en un 7% y 50% respectivamente.

El índice de respuesta total también fue significativamente mayor en el grupo AT comparada con el grupo FAC (68% vs 55%). Se observaron respuestas completas en el 19% del grupo rama de pacientes tratadas con paclitaxel/doxorubicina frente al 8% de la rama de las pacientes tratadas con FAC. Todos los resultados de eficacia se han confirmado tras una revisión ciega independiente de un comité externo.

En el segundo estudio, la eficacia y seguridad de paclitaxel y trastuzumab en combinación fue evaluado en un análisis planificado de subgrupos (pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas) del estudio HO648g. La eficacia de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas, no ha sido demostrada. La combinación de trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg y después 2 mg/kg semanal) y paclitaxel (175 mg/m^2) en perfusión de 3 horas, cada tres semanas, se comparó con paclitaxel como fármaco único (175 mg/m^2) en perfusión de 3 horas, cada tres semanas en 188 pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 (2+ ó 3+ determinado por inmunohistoquímica) que habían sido tratadas previamente con antraciclinas. Paclitaxel se administró cada tres semanas durante al menos 6 ciclos, mientras que trastuzumab se administró semanalmente hasta progresión de la enfermedad. El estudio mostró un beneficio significativo para la combinación paclitaxel

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

/trastuzumab en términos de tiempo hasta la progresión (6,9 frente a 3,0 meses), porcentaje de respuesta (41% frente a 17%) y duración de la respuesta (10,5 frente a 4,5 meses) si se compara con paclitaxel sólo. La toxicidad más significativa observada con la combinación paclitaxel /trastuzumab fue la disfunción cardíaca (ver 4.8.).

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado:
En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, la combinación de paclitaxel 175 mg/m^2 seguido de cisplatino 80 mg/m^2 se ha evaluado en dos ensayos en Fase III (367 pacientes en los regímenes con paclitaxel). Ambos fueron estudios aleatorios, en uno de ellos el tratamiento de referencia fue cisplatino 100 mg/m^2, y en el otro fue tenipósido 100 mg/m^2 seguido de cisplatino 80 mg/m^2 (incluyendo 367 pacientes). Los resultados en ambos estudios fueron similares. En cuanto a los resultados de mortalidad, no hubo diferencia significativa entre el régimen con paclitaxel y los de referencia (tiempos medianos de supervivencia de 8,1 y 9,5 meses en los regímenes con paclitaxel, y 8,6 y 9,9 meses en los de referencia). De forma similar, para la supervivencia libre de enfermedad no se observó una diferencia significativa entre los tratamientos. Hubo un beneficio significativo en términos de tasa de respuesta clínica. Los resultados de calidad de vida sugieren un beneficio para los regímenes que incluyen paclitaxel en cuanto a la pérdida del apetito y una clara evidencia de inferioridad de los mismos en cuanto a la neuropatía periférica ($p<0,008$).

Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA:
La eficacia y la inocuidad de paclitaxel fueron analizadas en un estudio único no comparativo con 107 pacientes que presentaban un sarcoma de Kaposi diseminado y que habían recibido previamente un tratamiento por quimioterapia sistémico. El objetivo mayor de este estudio era evaluar la recesión tumoral. Entre los 107 pacientes, 63 se consideraron como resistentes a los liposomas de antraciclina. Este subgrupo sirve de población de referencia en materia de eficacia. La tasa global de éxito (recesión total o parcial) fue de un 57% (intervalo de confianza entre el 44 y el 70%) después de 15 ciclos de tratamiento en los pacientes resistentes a los liposomas de antraciclina. Más de la mitad de las recesiones eran visibles después de los 3 primeros ciclos. Entre los pacientes resistentes a los liposomas de antraciclina, las tasas de recesión eran comparables, entre los pacientes que nunca habían tomado inhibidores de proteasas (55,6 %) y los que habían tomado al menos 2 meses antes del tratamiento por paclitaxel (60,9%). La mediana de tiempo tras el cual hubo progresión en la población de referencia fue de 468 días (IC 95%= 257-NC). La supervivencia mediana para el paclitaxel no pudo determinarse pero la duración era de 617 días para el 95% de la población investigada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de su administración intravenosa, paclitaxel presenta una disminución bifásica de sus concentraciones plasmáticas.

La farmacocinética de paclitaxel se determinó con dosis de 135 y 175 mg/m^2 en perfusiones continuas de 3 y 24 horas. El valor medio estimado de la vida media terminal osciló de 3,0 a 52,7 horas, y el valor medio del aclaramiento corporal total, de acuerdo con un modelo no compartimental, osciló de 11,6 a 24,0 l/h/m^2, el aclaramiento corporal total pareció disminuir a concentraciones plasmáticas elevadas de paclitaxel. El volumen medio de distribución en estado de equilibrio, osciló en un rango de 198 a 688 l/m^2, indicando la presencia de una distribución extravascular importante y/o fijación tisular. Con la perfusión de 3 horas, el incremento de dosis presenta una farmacocinética no lineal. El incremento del 30% de la dosis de 135 mg/m^2 a 175 mg/m^2 produjo un aumento de los valores de C_{max} y $AUC_{0\rightarrow\infty}$ del 75% y del 81%, respectivamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La variabilidad interindividual en la exposición sistémica a paclitaxel fue mínima. No hubo evidencia de acumulación de paclitaxel con la administración de varios ciclos de tratamiento.

En estudios *in vitro*, el fármaco se fijó en un 89-98% a proteínas plasmáticas en humanos. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no modificó la unión de paclitaxel a proteínas plasmáticas.

La disposición metabólica de paclitaxel en el hombre no ha sido totalmente establecida. Los valores medios de la recuperación urinaria del fármaco no modificado se han estimado entre 1,3 a 12,6% de la dosis administrada, indicando la presencia de un aclaramiento no renal importante. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar pueden ser el mecanismo principal de eliminación de paclitaxel. Paclitaxel se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P450. Después de la administración de paclitaxel radiomarcado, una media del 26, 2 y 6% de la radiactividad fue excretada en las heces en forma de 6α-hidroxipaclitaxel, 3´-p-hidroxipaclitaxel y 6α-3´-p-dihidroxi-paclitaxel respectivamente. La formación de estos metabolitos hidroxilados está catalizada por CYP2C8, -3A4 y ambos, -2C8 y -3A4, respectivamente. No se ha estudiado formalmente el efecto de la alteración hepática o renal sobre distribución de paclitaxel tras perfusión continua de 3 horas. Los parámetros farmacocinéticos de un paciente sometido a hemodiálisis al que se administró paclitaxel 135 mg/m^2 en perfusión de 3 horas, se mantuvieron en el rango definido para los pacientes no dializados.

Después de una dosis intravenosa de 100 mg/m^2, administrada en forma de perfusión durante 3 horas a 19 pacientes que sufrían SK, la Cmax fue 1,530 ng/ml (rango 761 -2,860 ng/ml) y la AUC media fue 5,619 ng.h/ml (rango 2,609 - 9,428 ng.h/ml). El aclaramiento fue 20,6 l/h/m^2 (rango 11-38) y el volumen de distribución fue 291 l/m^2 (rango 121-638). El promedio de la vida media de eliminación terminal fue de 23,7 horas (rango 12-33).

En ensayos clínicos en los que se administraron concomitantemente paclitaxel y doxorubicina, aumentaron la distribución y la eliminación tanto de doxorubicina como de sus metabolitos. Cuando se administró paclitaxel inmediatamente después de doxorubicina, la exposición plasmática total a doxorubicina fue un 30% mayor que cuando se espacian ambos fármacos durante un intervalo de 24 horas.

Para el uso de paclitaxel en combinación con otras terapias, por favor consulte la Ficha Técnica de cisplatino, doxorubicina o trastuzumab, con el fin de obtener información sobre el uso de estos medicamentos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de paclitaxel. No obstante, debido a su mecanismo de acción farmacodinámico, paclitaxel es un agente potencialmente carcinogénico y genotóxico. Paclitaxel ha demostrado ser mutagénico en modelos de mamífero *in vivo* e *in vitro*.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Ricinoleato de macrogolglicerol (aceite de ricino polioxietilenado)
Etanol anhidro
Acido cítrico, anhidro.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

El ricinoleato de macrogolglicerol (aceite de ricino polioxietilenado) puede actuar sobre los envases plásticos de cloruro de polivinilo (PVC) y lixiviar DEHP [di-(2-etilhexil) ftalato], aumentando con la concentración y el tiempo de exposición. Por tanto, en la preparación, conservación y administración de paclitaxel deben utilizarse equipos que no contengan plástico PVC.

6.3. Periodo de validez

Antes de la apertura del vial:
2 años.

Tras la apertura del vial, antes de la dilución:
Después de múltiples inserciones y retiradas de las agujas, se ha demostrado la estabilidad física y química de las soluciones preparadas para perfusión durante 28 días a 25ºC, protegidas de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto el envase, el concentrado para solución para perfusión, se mantiene estable hasta un máximo de 28 días a temperaturas inferiores a 25ºC. Será responsabilidad del usuario el almacenamiento bajo otras condiciones.

Después de la dilución:
Se ha demostrado la estabilidad química y física de las soluciones preparadas para perfusión durante 72 h horas a 25ºC, conservada en condiciones normales de luz. La solución diluida no se debe congelar.
Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida debe ser empleada inmediatamente. Si no es así, las condiciones de conservación y uso antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no debería exceder de 24 horas de 2 a 8ºC, a menos que la reconstitución/dilución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC. Conservar en el envase original, para protegerlo de la luz.

La congelación no altera la calidad del producto. El producto refrigerado puede precipitar, pero volverá a disolverse cuando alcance la temperatura ambiente con ligera o sin agitación. Si la solución permanece turbia o si se aprecia un precipitado insoluble, el vial debe desecharse.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Presentación de 30 mg/5 ml
Vial de vidrio transparente de tipo I de 10 ml, con un tapón y sellado con un cierre “flip-off” y cápsula de aluminio. Cada vial de la presentación de 30 mg contiene 5 ml de concentrado. Cada envase contiene 1 vial.

Presentación de 100 mg/16,7 ml
Vial de vidrio transparente de tipo I de 20 ml, con un tapón y sellado con un cierre “flip-off” y cápsula de aluminio. Cada vial de la presentación de 100 mg contiene 16,7 ml de concentrado. Cada envase contiene 1 vial.

Presentación de 150 mg/25 ml

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Vial de vidrio transparente de tipo I de 30 ml, con un tapón y sellado con un cierre "flip-off" y cápsula de aluminio. Cada vial de la presentación de 150 mg contiene 25 ml de concentrado. Cada envase contiene 1 vial.

Presentación de 300 mg/50 ml
Vial de vidrio transparente de tipo I de 50 ml, con un tapón y sellado con un cierre "flip-off" y cápsula de aluminio. Cada vial de la presentación de 300 mg contiene 50 ml de concentrado. Cada envase contiene 1 vial.

Los viales están disponibles en envases individuales de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación: Como sucede con todos los fármacos citostáticos, paclitaxel debe manipularse con precaución. Las diluciones se llevarán a cabo en condiciones de asepsia por personal experimentado y en un área específica. Deberán usar guantes de protección. Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas.
Las mujeres embarazadas deben evitar el contacto con citostáticos.
En caso de contacto con la piel, se lavará el área afectada con agua y jabón. Tras la exposición tópica se han descrito hormigueo, sensación de quemazón y enrojecimiento. En caso de contacto con las mucosas, éstas deben lavarse a fondo con abundante agua. Se han descrito tras la inhalación, disnea, dolor torácico, quemazón en la garganta y náuseas.

Si los viales cerrados se refrigeran puede formarse un precipitado que se redisuelve agitándolo ligeramente cuando se alcanza la temperatura ambiente. Esto no afecta a la calidad del producto. Si la solución permanece turbia o si queda un precipitado insoluble, debe desecharse el vial.

No deben utilizarse los dispositivos "Chemo-Dispensing Pin" o similares, ya que pueden provocar el colapso del elastómero, lo que produciría pérdida de la integridad de la esterilidad.

Preparación para la administración IV: Antes de proceder a la perfusión, Paclitaxel Hospira debe diluirse hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml utilizando técnicas asépticas. La dilución debe realizarse empleando:

- solución de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml),
- solución dextrosa al 5% (50 mg/ml)
- una mezcla de dextrosa 5% (50 mg/ml) y solución de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/ml)
- solución Ringer para inyección con dextrosa 5% (50 mg/ml)

Una vez diluida, la solución preparada es para un único uso.

Para la conservación de las soluciones preparadas para la perfusión, ver sección 6.3.
La solución de perfusión una vez preparada debe de ser inspeccionada visualmente con relación a partículas y coloración.

Tras la preparación, estas soluciones pueden presentar un ligero aspecto turbio que se atribuye al excipiente del preparado y que no se elimina por filtración. Paclitaxel debe administrarse con un aparato de perfusión adecuado provisto de una membrana microporosa filtrante, con poros ≤ 0,22 μm. No se han observado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pérdidas de potencia relevantes tras la liberación simulada de la solución a través de equipos para perfusión IV provistos de filtro en serie.

Se han comunicado casos aislados de precipitación durante las perfusiones de paclitaxel, generalmente hacia el final del período de perfusión de 24 horas. Aunque no se ha establecido la causa de esta precipitación, probablemente está ligada a la sobresaturación de la solución diluida. Para reducir el riesgo de precipitación, paclitaxel debe administrarse tan pronto como sea posible una vez realizada la dilución, y deben evitarse la excesiva agitación, vibración o sacudidas. Los equipos para perfusión deben lavarse profusamente antes de utilizarse. Durante la perfusión debe examinarse con regularidad el aspecto de la solución y, en caso de observarse precipitación, la perfusión debe interrumpirse.

Para minimizar la exposición del paciente al DEHP que puede formarse por lixiviación del plástico PVC presente en bolsas, equipos de perfusión o demás instrumentos médicos, las soluciones diluidas de paclitaxel deberán conservarse en envases no-PVC (vidrio, polipropileno), o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse con un equipo de polietileno. La utilización de los modelos de filtros que tienen incorporado un tubo corto de salida/entrada de plástico PVC (ej IVEX-2®), no tiene mayor importancia porque la cantidad de DEHP que pueda liberarse no es significativa.

Eliminación: Todos los elementos utilizados en la preparación y administración, y los que hubieran podido estar en contacto con paclitaxel, deben cumplir las disposiciones locales referentes al manejo de los productos citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HOSPIRA INVICTA, S.A.
Avda. de Europa 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.311

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: agosto/2004
Fecha de la última renovación: junio/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2026

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios