

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 6 mg de Paclitaxel.

Cada vial de 5 ml contiene 30 mg de paclitaxel.

Cada vial de 16,7 ml contiene 100 mg de paclitaxel.

Cada vial de 25 ml contiene 150 mg de paclitaxel.

Cada vial de 50 ml contiene 300 mg de paclitaxel.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de 5 ml contiene 2 g de etanol.

Cada vial de 16,7 ml contiene 7 g de etanol.

Cada vial de 25 ml contiene 10 g de etanol.

Cada vial de 50 ml contiene 20 g de etanol.

Esto es equivalente a 396 mg/ml concentrado.

Ricinoleato de macroglicerol: 527 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución viscosa transparente, incolora o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Paclitaxel Teva está indicado en adultos.

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 aquellas pacientes con carcinoma de mama y ganglios positivos, después de haber recibido la combinación de antracicilina y ciclofosfamida, 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 antracicilina 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

Previamente a la administración de Paclitaxel, todos los pacientes deberán recibir una premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H₂, por ejemplo:

Fármaco	Dosis	Administración previa a Paclitaxel
Dexametasona	20 mg oral* o IV	Para administración oral 12 y 6 horas aproximadamente o para administración IV: 30 a 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

** o un antihistamínico equivalente; p, ej.: clorfeniramina 10 mg IV.

La medicación de apoyo apropiada debe estar fácilmente disponible en caso de reacciones severas de hipersensibilidad

Paclitaxel debe administrarse a través de un filtro en serie de una membrana microporosa $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (Ver sección 6.6).

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 a la duración de la perfusión, se recomiendan las siguientes dosis: 175 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de una dosis de 75 mg/m² de cisplatino cada tres semanas o 135 mg/m² de paclitaxel, en una perfusión de 24 horas, seguido de 75 mg/m² 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/m², 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/m² 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/m²), debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de paclitaxel es de 220 mg/m² 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/m² administrados por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver 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 175 mg/m² 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/m², administrado durante un período de 3 horas, seguido de 80 mg/m² 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/m², administrada en una perfusión intravenosa de 3 horas, cada dos semanas.

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 \geq a 1.000/mm³ y el de plaquetas \geq a 75.000/mm³. Los pacientes que presenten una neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<$ 500/mm³ durante \geq 7 días), neuropatía periférica grave o mucositis (grado 3 o peor) deberán recibir una dosis reducida en un 25% hasta 75 mg/m² en los ciclos sucesivos (Ver sección 4.4).

Ajuste de dosis durante el tratamiento***El carcinoma de mama metastásico (CMM), cáncer de ovario (COM) y carcinoma de pulmón no microcítico avanzado (CPNM).***

Los ciclos de paclitaxel no deben reanudarse hasta que el recuento de neutro filios se al menos de 1500 células/mm³ y el de plaquetas se al menos de 100.000 células/mm³. Los pacientes que presenten una neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<$ 500/mm³ durante una semana o más) o neuropatía periférica grave durante la terapia con paclitaxel deberá tener reducida la dosis en un 20% (CPNM y primera línea de tratamiento del cáncer de ovario) o a un 25 % (CMM y COM) para ciclos posteriores de paclitaxel. Pacientes con mucositis (grado 2 o peor) durante la terapia de paclitaxel deberá reducir la dosis en un 25 % en los ciclos sucesivos.

Pacientes con alteración hepática:

Estudios en pacientes con alteración hepática no han sido realizados. 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 secciones 4.4 y 5.2). Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Pacientes con alteración en la función renal:

Estudios en pacientes con alteración renal no han sido realizados y no hay suficientes datos como para recomendar una dosis.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Paclitaxel en niños y adolescentes (menores de 18 años) debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia.

Método de administración

Precauciones a tomar antes de manipular o administrar el medicamento

La concentración de la solución para perfusión debe ser diluida (ver sección 6.6) y administrada solo por vía intravenosa

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1, especialmente al ricinoleato de macroglicérol (Ver sección 4.4).

Pacientes con alteración hepática grave.

Lactancia (ver sección 4.6).

Pacientes con un recuento basal de neutrófilos $<1.500/\text{mm}^3$ ($<1.000/\text{mm}^3$ para 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 quimioterapia anticancerosa. 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 controlar estrictamente el lugar de perfusión por si se produce una posible infiltración durante la administración del medicamento.

Los pacientes deberán ser habitualmente premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas- H_2 para prevenir reacciones graves de hipersensibilidad (Ver sección 4.2).

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

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad significativas caracterizadas por disnea que requieren broncodilatadores e hipotensión que requirieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada, se presentaron en $<1\%$ de los pacientes que recibieron paclitaxel tras una premedicación adecuada. 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 agresivo y el paciente no será expuesto de nuevo al fármaco.

Síntomas menores como sofocos o reacciones en la piel no requieren interrupción de la terapia

Los pacientes deben observarse atentamente durante el inicio del ciclo del tratamiento. Terapias apropiadas de apoyo deben estar disponibles en caso de reacciones de hipersensibilidad graves.

Hematología

La mielosupresión (principalmente la neutropenia) es la toxicidad limitante de dosis. Se deberán realizar recuentos sanguíneos con frecuencia. Los pacientes no podrán continuar con el tratamiento hasta recuperar una cifra de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK) y el de plaquetas hasta recuperar $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK). En el estudio clínico SK, la mayoría de los pacientes recibieron factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF).

Pacientes con neutropenia severa (500 células/ mm^3 durante 7 días o más) durante un ciclo de paclitaxel o sepsis neutropénica deberán reducir la dosis de paclitaxel en ciclos sucesivos. (ver sección 4.2).

Mucositis

La mucositis moderada a severa es poco frecuente con la dosis recomendada y el calendario de paclitaxel. Sin embargo, si el tratamiento se debe continuar en el caso de reacciones moderadas o graves, la dosis de paclitaxel debe reducirse para los ciclos de paclitaxel sucesivos (ver sección 4.2). En pacientes con KS, la mucositis grave es rara. Si se producen reacciones graves, la dosis de paclitaxel debe reducirse en un 25%

Anomalías en la conducción cardiaca y arritmias

En raras ocasiones se han comunicado anomalías graves de la conducción cardiaca con paclitaxel como agente único. Se han observado cambios leves en el electrocardiograma durante la administración de paclitaxel. La monitorización cardiaca no se recomienda excepto en pacientes con alteraciones graves de la conducción o arritmias. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción o arritmias 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. Además se han observado palpitaciones, taquicardia y sincope en estudios con paclitaxel en CMM y COM. Por lo tanto 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 estudios de CMM y COM un total de dos pacientes sufrieron insuficiencia cardiaca congestiva de Grado 4. 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 cardiaca. Cuando las pacientes son candidatas para el tratamiento con paclitaxel con estas combinaciones, deberán someterse a una revisión de la función cardiaca de base que incluya historial clínico, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o gammagrafía isotópica. Además la función cardiaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización ayudará a identificar a aquellas pacientes que desarrollen disfunción cardiaca 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 las Fichas Técnicas de trastuzumab o doxorubicina.

Neuropatía

Aunque la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de síntomas graves no es habitual. 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.

Alteraciones Hepáticas

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 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 sección 5.2). No se dispone de datos en pacientes con colestasis grave. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Gastrointestinal

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 severa o persistente que aparecen durante o inmediatamente después del tratamiento con paclitaxel.

Otros

Paclitaxel contiene etanol (396 mg/ml), por lo que deberán tenerse en cuenta los posibles efectos sobre el SNC y otros efectos.

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.

Paclitaxel en particular 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 demostrado ser teratogénico, embriotóxico y mutagénico en muchos sistemas de experimentales. Por lo tanto hombre y mujeres en edad fértil y/o sus parejas deben usar anticonceptivos

durante al menos 6 meses después del tratamiento con paclitaxel., En pacientes con SK la mucositis grave: son raros. Si se producen estas reacciones severas, la dosis de paclitaxel debe reducirse un 25 %.

Excipientes

Etanol

Este medicamento contiene 49,5 % v/v de etanol (alcohol).

Una dosis de 220 mg/m² de este medicamento administrada a un adulto con un peso de 70 kg sería igual a la exposición a 373 mg/kg de etanol que podría producir un aumento de la concentración de alcohol en sangre de aproximadamente 62 mg/100 ml.

Por ejemplo, para un adulto que bebe un vaso de vino o 500 ml de cerveza, la concentración de alcohol en sangre sería de, aproximadamente, 50 mg/100 ml.

La cantidad de alcohol contenida en este medicamento puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a que puede alterar su criterio y capacidad de reacción.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar el efecto de otros medicamentos (ver sección 4.5)

Tener en cuenta en mujeres embarazadas. Tener en cuenta en pacientes con epilepsia o problemas hepáticos y pacientes que son adictos al alcohol.

Debido a que este medicamento generalmente se administra lentamente durante 3 o 24 horas, es posible que se reduzcan los efectos del alcohol.

Ricinoleato de macroglicerol

Paclitaxel Teva contiene ricinoleato de macroglicerol, el cual puede producir reacciones alérgicas graves.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacciones de otros medicamentos con paclitaxel

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

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.

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 sección 5.2).

El metabolismo de paclitaxel está catalizado, en parte, por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por lo tanto, en ausencia de un estudio farmacocinético de interacción medicamentosa, se debe tener cuidado al administrar paclitaxel conjuntamente con medicamentos inhibidores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4 (ej. ketoconazol y antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo,

clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir), porque la toxicidad de paclitaxel puede aumentar debido a la mayor exposición a paclitaxel. Se recomienda no administrar paclitaxel conjuntamente con medicamentos inductores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4 (ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina), porque el menor grado de exposición a paclitaxel puede afectar a su eficacia.

Los estudios llevados a cabo en pacientes con SK que consumían simultáneamente paclitaxel y varios tipos de medicamentos, indican que el aclaramiento de paclitaxel en el organismo es significativamente inferior en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no en presencia de indinavir. La información disponible sobre las interacciones con otros inhibidores de la proteasa, es insuficiente. Por lo tanto, es necesario ser particularmente prudente durante la administración de paclitaxel en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de proteasas.

La cantidad de alcohol contenida en este medicamento puede alterar el efecto de otros medicamentos. Por lo tanto, si otros medicamentos son administrados concomitantemente, consulte si existen interacciones con etanol para estos.

La administración concomitante de medicamentos que contienen, por ejemplo, propilenglicol o etanol podría dar lugar a la acumulación de etanol y provocar efectos adversos, en particular en niños pequeños con capacidad metabólica reducida o inmadura.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Paclitaxel en dosis intravenosas de 0,6 mg/kg/día produjo toxicidad reproductiva y en el desarrollo fetal en ratas. Paclitaxel ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en conejos, y disminuir la fertilidad en ratas.

No se dispone de información adecuada sobre el uso de paclitaxel en mujeres embarazadas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, paclitaxel podría causar daño fetal. Por tanto, paclitaxel no debe usarse durante el embarazo al menos que sea estrictamente necesario. Debe aconsejarse a las mujeres que usen medidas eficaces de anticoncepción que eviten quedar embarazadas durante la terapia con paclitaxel, y que informen a su médico de inmediato si esto sucediera.

Lactancia

Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche humana. Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia. Ésta deberá interrumpirse durante la terapia.

Fertilidad

Los pacientes varones deberán ser aconsejados en relación con la crioconservación de esperma antes del tratamiento con paclitaxel debido a la posibilidad de esterilidad.

Los hombres y mujeres, y/o sus parejas, que se encuentren en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento con paclitaxel.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Paclitaxel no tiene influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la formulación contiene alcohol. (Ver secciones 4.4 y 6.1).

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.

El efecto indeseable más frecuentemente significativo fue la **mielosupresión**. Un 28% de los pacientes presentaron neutropenia grave (< 500 células/mm³), pero no se asoció con episodios febriles. Tan sólo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante ≥ 7 días. Se detectó **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 /mm³). Se observó **anemia** en un 64% de los pacientes, siendo grave (Hb < 5 mmol/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/m² en perfusión de tres horas (85% de neurotoxicidad, 15% severa) que con 135 mg/m² 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 seguido 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. Además, se ha demostrado que las neuropatías periféricas pueden persistir durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento con 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.

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

En 2 ($< 1\%$) 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.

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 necrosis cutánea y/o descamación, 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.

En algunos casos, la aparición de reacción en el lugar de la inyección puede producirse durante una perfusión prolongada o retrasarse de una semana a 10 días.

Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), frecuentemente asociada con sepsis o fallo multiorgánico.

Se observó **alopecia** en el 87% de los pacientes y fue repentina en el comienzo. Se espera una caída de pelo importante de $\geq 50\%$ en la mayoría de los pacientes que presenten alopecia.

Mas 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 (286 pacientes tratados en estudios clínicos con paclitaxel y 812 pacientes tratados en otros estudios clínicos) y reacciones adversas de la experiencia poscomercialización*. Las últimas se pueden atribuir a paclitaxel independientemente de la pauta de tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas a continuación se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Infecciones e infestaciones:	<p><i>Muy frecuente:</i> infección (principalmente infecciones en el tracto urinario y en el tracto superior de las vías respiratorias incluyendo herpes simple, candidiasis oral, faringitis, rinitis), con casos reportados de desenlace mortal.</p> <p><i>Frecuente:</i> síndrome gripal</p> <p><i>Poco frecuente:</i> shock septicémico.</p> <p><i>Rara*:</i> sepsis, neumonía, peritonitis,</p>
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:	<p><i>Muy frecuente:</i> mielosupresión, neutropenia grave, anemia, trombocitopenia, leucopenia grave, hemorragia</p> <p><i>Frecuente:</i> neutropenia febril</p> <p><i>Poco frecuente:</i> anemia grave</p> <p><i>Rara*:</i> neutropenia febril</p> <p><i>Muy rara*:</i> leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico.</p>
Trastornos del sistema inmunológico:	<p><i>Muy frecuente:</i> reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y rash).</p> <p><i>Poco frecuente:</i> (retraso) hipersensibilidad, reacciones de hipersensibilidad significativas, precisando tratamiento (hipotensión, edema angioneurótico, distrés respiratorio, urticaria generalizada, escalofríos, dolor de espalda, dolor en el pecho, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión).</p> <p><i>Rara*:</i> reacciones anafilácticas.</p> <p><i>Muy rara*:</i> shock anafiláctico (incluido hipersensibilidad mortal).</p>
Trastornos nutricionales y del metabolismo:	<p><i>Muy frecuente*:</i> anorexia.</p> <p><i>Poco frecuente:</i> aumento de peso, pérdida de peso.</p> <p><i>Frecuencia no conocida*:</i> síndrome de lisis tumoral.</p>
Trastornos psiquiátricos	<p><i>Muy rara(*):</i> estado de confusión.</p>
Trastornos del sistema nervioso:	<p><i>Muy frecuente:</i> neuropatía (principalmente: neuropatía periférica, que puede persistir durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento con paclitaxel), parestesia, somnolencia.</p> <p><i>Frecuente:</i> depresión, neuropatía grave (principalmente periférica), nerviosismo, insomnio, pensamientos anormales, hipocinesia, marcha anormal, hipoestesia, alteración del gusto.</p> <p><i>Rara*:</i> neuropatía motora (con el resultado de debilidad distal menor).</p> <p><i>Muy rara*:</i> neuropatía autónoma (con el resultado de íleo paralítico e hipotensión ortostática), ataques epilépticos de tipo grand mal, convulsiones, encefalopatías aguda, mareos,</p>

	ataxia, dolor de cabeza.
Trastornos oculares:	<i>Poco frecuente:</i> sequedad de los ojos, ambliopia, defectos del campo visual. <i>Muy rara(*):</i> alteraciones visuales y/o trastornos del nervio óptico (escotomas centellantes), especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas. <i>Frecuencia no conocida*:</i> edema macular, fotopsia, flotadores vítreos.
Trastornos del oído y del laberinto:	<i>Muy rara(*):</i> ototoxicidad, pérdida de la audición, neurosensorial, acúfenos, vértigo.
Trastornos cardíacos:	<i>Frecuente:</i> bradicardia, taquicardia, palpitaciones, síncope. <i>Poco frecuente:</i> insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular y síncope, cardiomiopatía, taquicardia asintomática ventricular, taquicardia con bigeminismo. <i>Rara:</i> insuficiencia cardíaca. <i>Muy rara*:</i> fibrilación atrial, taquicardia supraventricular.
Trastornos vasculares:	<i>Muy frecuente:</i> hipotensión. <i>Frecuente:</i> vasodilatación (sofocos) <i>Poco frecuente:</i> trombosis, hipertensión, tromboflebitis. <i>muy rara*:</i> shock. <i>Frecuencia no conocida*:</i> flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	<i>Frecuente:</i> epistaxis. <i>Rara(*):</i> insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial, disnea, derrame pleural. <i>Muy rara(*):</i> tos, hipotensión pulmonar.
Trastornos gastrointestinales:	<i>Muy frecuente:</i> diarrea, vómitos, náuseas, inflamación de las mucosas, estomatitis, dolor abdominal. <i>Frecuente:</i> sequedad de la boca, ulceración de la boca, melena, dispepsia. <i>Rara*:</i> obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis aguda. <i>Muy rara*:</i> trombosis mesentérica, colitis pseudomembranosa, colitis neutropénica, enterocolitis necrotizante, ascitis, esofagitis, estreñimiento.
Trastornos hepato-biliares:	<i>Muy rara*:</i> necrosis hepática, encefalopatía hepática (ambos con casos reportados de desenlace fatal)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	<i>Muy frecuente:</i> alopecia. <i>Frecuente:</i> cambios de piel y uñas leves y transitorios, sequedad de la piel, acné. <i>Poco frecuentes:</i> cambios en la pigmentación de la uñas o decoloración de la matriz de la uña <i>Rara*:</i> prurito, erupción, eritema. <i>Muy rara*:</i> síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, oncólisis (los pacientes en tratamiento deben protegerse las

	manos y los pies del sol), foliculitis. <i>Frecuencia no conocida*</i> : esclerodermia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar*.
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos:	<i>Muy frecuente</i> : artralgia, mialgia. <i>Frecuente</i> : dolor de huesos, calambres en las piernas, miastenia, dolor de espalda <i>Frecuencia no conocida*</i> : lupus sistémico eritematoso
Trastornos urinarios y renales	<i>Frecuentes</i> : disuria
Trastornos generales y del lugar de administración:	<i>Muy frecuentes</i> : astenia, dolor, incluido edema periférico y en cara. <i>Frecuente</i> : reacciones leves en el lugar de la inyección (incluyendo edema localizado, dolor, eritema, induración, sensibilidad, decoloración de la piel o hinchazón, en ocasiones extravasación que puede causar celulitis, fibrosis de piel y necrosis de piel), dolor de pecho, escalofríos. <i>Rara*</i> : pirexia, deshidratación, astenia, edema, malestar..
Pruebas de laboratorio:	<i>Frecuente</i> : elevación importante de transaminasas AST (SGOT), elevación importante de fosfatasa alcalina <i>Poco frecuente</i> : elevación importante de bilirrubina. <i>Rara*</i> : aumento de la creatinina sérica.

*Según las notificaciones del seguimiento post-comercialización 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 solo 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 + cisplatino: más de 1050 pacientes), dos estudios fase III en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico: un estudio utilizó la combinación con doxorubicina (paclitaxel+doxorubicina: 267 pacientes), y en el otro estudio se administró la combinación con trastuzumab (un análisis de subgrupo planeado, paclitaxel+ trastuzumab: 188 pacientes) y dos estudios en fase III para el tratamiento de CPNM avanzado (paclitaxel + 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/m²) en perfusión de 3 horas, 24 horas después de la doxorubicina (50 mg/m²), 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 500mg/m², doxorubicina 50mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m²).

En cambio, las náuseas y los vómitos fueron menos frecuentes y menos graves en el régimen de paclitaxel (220 mg/m²/doxorubicina 50 mg/m²) 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%), hipertensión (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 metastático, se observaron **anomalías en la contractilidad cardíaca** ($\geq 20\%$ 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 cardíaca 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 severidad aumentadas de **disfunción cardíaca** en comparación con pacientes tratados con paclitaxel como fármaco único (NYHA Clase I/II 10% frente a 0%; 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.

En ocho ensayos clínicos publicados (8 ensayos fase III), incluyendo 4.735 pacientes con cáncer de ovario avanzado y en doce ensayos clínicos publicados (una larga Fase II y once ensayos fase III), incluyendo 4.315 pacientes con CPNM tratados con paclitaxel y platino, similares efectos indeseables se observaron comparando con tratamientos con paclitaxel como único fármaco. Además íleo, efectos sobre el aclaramiento de creatinina, electrolitos anormales (por ejemplo, hiponatremia, hipomagnesemia), hiperglucemia, tos y neumonía se produjeron en muy raras ocasiones.

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

Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA

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 tratados con 100 mg/m^2 de paclitaxel administrado en perfusión de 3 horas como segunda línea de quimioterapia.

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 severa ($< 500 \text{ células/mm}^3$). 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. En 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 el medicamento durante la administración de paclitaxel.

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 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 (hemoglobina < 11 g/dl), de los cuales en $< 10\%$ (hemoglobina < 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 normal en el momento basal, el 28%, 43% y 44% registraron un aumento respectivo de la tasa de bilirrubina, de la fosfatasa alcalina y de la AST (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 las 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 Website: <http://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

No se conoce antídoto para la sobredosis por paclitaxel. En caso de sobredosis el paciente debe ser estrechamente monitorizado. El tratamiento debe estar dirigido ha anticiparse a las principales toxicidades que son la supresión de la médula ósea, la neuropatía periférica y la mucositis. La sobredosisificación en pacientes pediátricos puede estar relacionada con una toxicidad aguda al etanol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos/ taxanos
Código ATC: L01C D01.

Mecanismo de acción

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.

Eficacia clínica y seguridad

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos/ taxanos
Código ATC: L01C D01.

En primera línea quimioterápica del carcinoma de ovario, la eficacia y seguridad de paclitaxel fue evaluada en dos amplios estudios controlados y randomizados (frente a ciclofosfamida 750 mg/m^2 /cisplatino 75 mg/m^2). En el ensayo del Intergrupo (BMS CA 139-209) más 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 CA 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 estadios III y IV, con enfermedad residual $>1 \text{ cm}$ 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.

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 las 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). 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 las dos ramas (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 randomizaron 3.060 pacientes que recibieron o no 4 ciclos de paclitaxel a dosis mayores, igual a 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 a la rama 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 pivotaes, de fase III, randomizados 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 ($5\text{-FU } 500 \text{ mg/m}^2$, doxorubicina 50 mg/m^2 , ciclofosfamida 500 mg/m^2), ambos administrados cada tres semanas durante 8 ciclos. En este estudio randomizado, se incluyeron 267 pacientes con cáncer de mama metastático, 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 la rama 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 la rama AT comparada con la rama FAC (68% vs 55%). Se observaron respuestas completas en el 19% de la 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.

En el segundo estudio pivotal, 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/m²) en perfusión de 3 horas, cada tres semanas, se comparó con paclitaxel como fármaco único (175 mg/m²) 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 /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 cardiaca (ver sección 4.8).

En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, la combinación de paclitaxel 175 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² se ha evaluado en dos ensayos en Fase III (367 pacientes en los regímenes con paclitaxel). Ambos fueron estudios randomizados, en uno de ellos el tratamiento de referencia fue cisplatino 100 mg/m², y en el otro fue tenipósido 100 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² (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).

La eficacia y la seguridad de paclitaxel fueron investigadas en un estudio no comparativo con 107 pacientes que presentaban un sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA avanzado y que habían recibido previamente un tratamiento por quimioterapia sistémico. El objetivo principal de este estudio era evaluar la recesión tumoral. Entre los 107 pacientes, 63 se consideraron como resistentes a los de antraciclina liposomal. 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 respuesta 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/m² 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/m², 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/m², 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/m² a 175 mg/m² produjo un aumento de los valores de C_{max} y AUC_{0→∞} del 75% y del 81%, respectivamente.

Absorción

Después de una dosis intravenosa de 100 mg/m², administrada en forma de perfusión durante 3 horas a 19 pacientes que sufrían SK, la C_{max} media 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/m² (rango 11-38) y el volumen de distribución fue 291 l/m² (rango 121-638). El promedio de la vida media de eliminación terminal fue de 23.7 horas (rango 12-33).

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

Distribución

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.

Biotransformación y eliminación

La disposición metabólica de paclitaxel en el hombre no ha sido totalmente caracterizada. Los valores medios de la recuperación urinaria del fármaco no modificados, 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 disposición 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 6 α -hidroxipaclitaxel, 3'-p-hidroxipaclitaxel y 6 α -3'-p-dihidroxi-paclitaxel respectivamente. La formación de estos metabolitos hidroxilados está catalizada por CYP2C8, CYP3A4 y ambos, CYP2C8 y CYP3A4, respectivamente.

No se ha estudiado formalmente el efecto de la alteración hepática o renal sobre disposición de paclitaxel tras perfusión continua de 3 horas. Los parámetros farmacocinéticos de un paciente sometido a hemodiálisis al que se administró paclitaxel 135 mg/m² en perfusión de 3 horas, se mantuvieron en el rango definido para los pacientes no dializados.

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 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. Lista de excipientes

Etanol anhidro (396 mg/ml).

Ácido cítrico.

Ricinoleato de macrogolglicerol (527 mg/ml).

6.2. Incompatibilidades

El ricinoleato de macroglicerol 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 Teva diluido 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

Se ha demostrado la estabilidad química y física de las soluciones preparadas para perfusión durante 28 días por debajo de 25°C, después de múltiples extracciones.

Desde del 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 por debajo 25°C.
Será responsabilidad del usuario el almacenamiento bajo otras condiciones.

Después de la dilución

Se ha demostrado que la solución preparada para perfusión es estable física y químicamente para su uso durante 27 horas a 25°C, cuando se diluye en una mezcla de 9 mg/ml (al 0,9%) de solución para perfusión de cloruro sódico y solución de glucosa para perfusión 50 mg/ml (al 5%) o solución de Ringer para perfusión con 50 mg/ml (al 5%) de glucosa.

Se ha demostrado la estabilidad química y física para el uso de la solución preparada para la perfusión durante 14 días a 5°C y a 25°C cuando se diluye en 50 mg/ml (5%) de solución de glucosa para perfusión y en 9 mg/ml (0,9%) de solución de cloruro sódico para perfusión.

Se ha demostrado la estabilidad microbiológica para el uso de la solución preparada para la perfusión durante 27 horas a 25°C. Será responsabilidad del usuario el almacenamiento bajo otras condiciones.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo I incoloros, con tapón de bromobutilo con cubierta de teflón, con un sello de aluminio y tapón de plástico snap.

Viales de 5 ml, 16,7 ml, 25 ml y 50 ml.

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 mujeres embarazadas no deben manipular agentes citotóxicos (ver también sección 4.6). 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. 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 o se congelan puede formarse un precipitado que se redisuelve agitándolo ligeramente o sin agitarlo 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.

Después de múltiples inserciones y retiradas de las agujas, los viales mantienen la estabilidad microbiológica, física y química hasta 28 días a 25°C. El almacenamiento bajo otras condiciones y tiempos son responsabilidad del usuario.

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 intravenosa

Antes de proceder a la perfusión, Paclitaxel Teva debe diluirse utilizando técnicas asépticas empleando solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml), o solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%) o una mezcla de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%) y solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (al 0,9%), o solución para perfusión de Ringer con glucosa 50 mg/ml (al 5%), hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

Para la estabilidad microbiológica, física y química durante el uso de las soluciones diluidas, ver sección 6.3.

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 filtro en serie provisto de una membrana microporosa filtrante, con poros $\leq 0,22 \mu\text{m}$. No se han observado pérdidas de potencia relevantes tras la liberación simulada de la solución a través de equipos para perfusión IV 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 [di-(2-etilhexil) ftalato] 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, no tiene mayor importancia porque la cantidad de DEHP que pueda liberarse no es significativa.

Eliminación de residuos

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

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta.
28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.997

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

Septiembre 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022