

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paclitaxel Mylan 6 mg/ml, concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Un vial de 5 ml contiene 30 mg de paclitaxel.

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

Un vial de 50 ml contiene 300 mg de paclitaxel.

Excipientes con efecto conocido:

Ricinoleato de macroglicérol (Aceite de ricino polioxetilado, Cremophor EL) (527 mg/ml) y etanol (395 mg/ml).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

Paclitaxel Mylan es una solución viscosa, límpida y transparente de incolora a ligeramente amarilla.

pH: de 3,0 a 4,9

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 aquellas pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, después de haber recibido el tratamiento combinado con antraciclina 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 antraciclina en pacientes en los que el tratamiento con antraciclina 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 antraciclina (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, en 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

Paclitaxel solo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo cualificado en unidades especializadas en la administración de agentes citotóxicos (ver la sección 6.6).

Posología

Previamente a la administración de paclitaxel, todos los pacientes deberán recibir una premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas- H_2 , 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

Paclitaxel debe administrarse a través de un filtro en serie provisto 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/m^2 de paclitaxel por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de una dosis de 75 mg/m^2 de cisplatino cada tres semanas o 135 mg/m^2 de paclitaxel, en una perfusión 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 período de 3 horas, con un intervalo de 3 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 220 mg/m² por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 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 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 Herceptin).

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 1.500/mm³ (\geq a 1.000/mm³ para pacientes SK) y el de plaquetas \geq a 100.000/mm³ (\geq a 75.000/mm³ para pacientes SK). Los pacientes que presenten una neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<$ 500/mm³ durante \geq 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).

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

Población pediátrica: Paclitaxel no está recomendado para niños menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Forma de administración

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, especialmente al aceite de ricino polioxiethylado (ver sección 4.4).

Paclitaxel no debe administrarse a pacientes con un recuento basal de neutrófilos $<$ 1.500/mm³ ($<$ 1.000/mm³ para pacientes SK).

Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.6)

Paclitaxel está también contraindicado en 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.

Teniendo en cuenta la posibilidad de extravasación, se recomienda vigilar de cerca el lugar de la infusión debido a una posible infiltración durante la administración del medicamento.

Los pacientes deberán ser pretratados 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. 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 medicamento.

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).

En los pacientes con **alteración hepática** puede incrementarse el riesgo de toxicidad, especialmente en la mielosupresión grado 3-4. 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 basal grave. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

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 el tratamiento con paclitaxel, se administrará la terapia adecuada y se monitorizará al paciente durante el tratamiento posterior con el mismo. Durante la administración de paclitaxel, se han descrito casos de 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 notificó 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

las pacientes son candidatas para el tratamiento con paclitaxel con estas combinaciones deberán someterse a una revisión de la función cardíaca de base que incluya historial clínico, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o gammagrafía isotópica. 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 cardíaca, aunque sea asintomática, los médicos deberán evaluar detalladamente los beneficios clínicos de esta terapia frente al potencial para producir daño cardíaco, incluyendo el potencial para producir daño cardíaco irreversible. Si se continua con la administración del tratamiento, la monitorización de la función cardíaca deberá ser más frecuente (por ejemplo, cada 1-2 ciclos). Para más datos ver las Fichas Técnicas de Herceptin o doxorubicina.

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.

Dado que Paclitaxel contiene ricinoleato de macroglicerol (527 mg/ml) puede causar reacciones alérgicas graves.

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 combinación con radiación del pulmón, independientemente de su orden cronológico, puede contribuir al desarrollo de neumonitis intersticial.

Debido a que Paclitaxel Mylan contiene etanol (395mg/ml), deben considerarse posibles efectos sobre el SNC y otros efectos.

Este medicamento contiene un 50% de etanol (alcohol) en su volumen final, es decir, hasta 20 g por dosis, lo que equivale a 520 ml de cerveza o 210 ml de vino por dosis.

Esta cantidad puede ser perjudicial para pacientes que sufren alcoholismo.

También se debe tener en cuenta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

La cantidad de alcohol presente en este medicamento puede alterar el efecto de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol presente en este medicamento puede disminuir la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Raramente se ha notificado casos de **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.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 es catalizado, en parte, por las isoenzimas CYP2C8 y 3A4 del citocromo P450. Por tanto, en ausencia de estudios de interacción farmacológica farmacocinéticos, deben extremarse las precauciones a la hora de administrar paclitaxel de manera simultánea con medicamentos los cuales se sabe que inhiben la CYP2C8 o la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol y otros antifúngicos de la clase imidazol, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir o nelfinavir), ya que la toxicidad del paclitaxel podría aumentar debido a una exposición al paclitaxel más alta. No se recomienda administrar paclitaxel de manera simultánea con medicamentos los cuales se sabe que inducen la CYP2C8 o la CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoina, efavirenz, nevirapina), porque podría ponerse en peligro su eficacia debido a exposiciones más bajas a paclitaxel.

El aclaramiento de Paclitaxel no se ve afectado por la premedicación con cimetidina.

Los estudios en pacientes con SK, que estaban tomando varios medicamentos concomitantes, sugieren que la liberación sistémica de paclitaxel era considerablemente inferior en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no con 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.

Existe un riesgo aumentado de enfermedad fatal sistémica con la vacuna al usarse de forma concomitante con vacunas vivas. Las vacunas vivas no se recomiendan en pacientes inmunodeprimidos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de paclitaxel en mujeres embarazadas. Paclitaxel ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en conejos, y reduce la fertilidad en ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, paclitaxel puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. Por tanto, paclitaxel no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Las mujeres en edad fértil que puedan recibir paclitaxel, deben recibir consejo para evitar quedarse embarazadas, e informar inmediatamente a su médico si esto ocurriera. Mujeres y hombres en

edad fértil, y/o sus parejas deben utilizar anticonceptivos al menos durante 6 meses después del tratamiento con paclitaxel

Los pacientes varones deben buscar asesoramiento sobre la crioconservación del espermatozoides antes del tratamiento con paclitaxel debido a la posibilidad de infertilidad.

Lactancia

Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se desconoce si paclitaxel se excreta por la leche humana. La lactancia deberá interrumpirse durante la terapia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha demostrado que paclitaxel interfiera sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que Paclitaxel Mylan contiene alcohol. (Ver secciones 4.4 y 6.1).

4.8. Reacciones adversas

A menos que se indique lo contrario, las reacciones adversas que se describen a continuación se refieren a la base de datos de seguridad global de 812 pacientes que padecían tumores sólidos y que fueron 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.

En dos (<1%) de 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). El 34% de los pacientes (17% de todos los ciclos) se presentaron reacciones de hipersensibilidad menores. Estas reacciones leves, principalmente rubor y erupción, no precisaron tratamiento ni impidieron continuar la terapia con paclitaxel.

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 < 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/m² en perfusión de tres horas (85% de neurotoxicidad, 15% grave) que con 135 mg/m² en perfusión de 24 horas (25% de neuropatía periférica, 3% grave) 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 un aumento de la exposición 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.

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

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, el inicio de la reacción en el lugar de inyección o bien se produjo durante una infusión prolongada o se retrasó de una semana a 10 días.

Se observó la aparición de alopecia en un 87 % de los pacientes tratados con paclitaxel y tuvo un comienzo súbito. Se prevé una caída del pelo pronunciada de $\geq 50\%$ en la mayoría de los pacientes que experimentan alopecia.

Se ha notificado una coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o insuficiencia multiorgánica.

Más abajo se incluye una lista de las reacciones adversas asociadas con la administración de paclitaxel, como agente único, administrado en perfusión de tres horas en enfermedad metastásica y notificados en 812 pacientes tratados en estudios clínicos y en los datos de seguridad post-comercialización* de paclitaxel.

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

Clasificación de Organos del Sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infección (principalmente infecciones del tracto urinario y del tracto respiratorio superior) con casos notificados de desenlace fatal
	Poco frecuente	Shock séptico
	Rara	Sepsis*, peritonitis*, neumonía*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragias.
	Rara	Neutropenia febril*
	Muy rara	Leucemia mielógena aguda*, síndrome mielodisplásico
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente	Reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y rash)
	Poco frecuente	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)
	Rara	Reacciones anafilácticas*
	Muy rara	Shock anafiláctico*

Trastornos nutricionales y del metabolismo	Muy rara	Anorexia*
	No conocida	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy rara	Estado de confusión*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica)
	Rara	Neuropatía motora (con el resultado de debilidad distal motora)*
	Muy rara	Ataques epilépticos gran mal*, neuropatía autónoma (con el resultado de íleo paralítico e hipotensión ortostática*), convulsiones*, encefalopatías*, convulsiones*,mareos*, ataxia*, dolor de cabeza*.
Trastornos oculares	Muy rara	Alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotomas centellantes)*, especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas
	No conocida	Edema macular*, fotopsia*, moscas flotantes*
Trastornos del oído y del laberinto	Muy rara	Pérdida de la audición *, ototoxicidad*, tinnitus*, vértigo*
Trastornos cardíacos:	Frecuente	Bradycardia
	Poco Frecuente	Infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular y síncope, cardiomiopatía, taquicardia asintomática ventricular, taquicardia con bigeminismo.
	Rara	Fallo cardiaco
	Muy rara	Fibrilación auricular*, taquicardia supraventricular
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipotensión
	Poco frecuente	Trombosis, hipertensión, tromboflebitis
	Muy rara	Shock*
	No conocida	Flebitis*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Insuficiencia respiratoria *, embolismo pulmonar *, fibrosis pulmonar *, neumonía intersticial *, disnea*, derrame pleural*
	Muy rara	Tos*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea, vómitos, nauseas , mucositis
	Rara	Obstrucción intestinal*, perforación intestinal*, colitis isquémica*, pancreatitis*
	Muy rara	Trombosis mesentérica*, colitis pseudomembranosa*, colitis neutropénica *, ascitis*,esofagitis*, estreñimiento*
Trastornos hepato-biliares	Muy rara*	Necrosis hepática*, encefalopatía hepática *(ambas con notificaciones de casos con desenlace fatal)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia
	Frecuente	Alteraciones leves y transitorias de las uñas y de la piel.
	Rara	Prurito*, erupción cutánea*, eritema*
	Muy rara	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrolisis epidérmica*, eritema multiforme*,

		dermatitis exfoliativa*, urticaria*, oncólisis (los pacientes deben protegerse las manos y los pies del sol)*
	No conocida	Escleroderma*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Artralgia, mialgia
	No conocida	Lupus eritematoso sistémico*
Trastornos generales y del lugar de administración	Frecuente	Reacciones en el lugar de la inyección (incluye edema localizado, dolor, eritema, induración, en ocasiones extravasación puede causar celulitis, fibrosis y necrosis de la piel)
	Rara	Pirexia*, deshidratación*, astenia*, edema*, malestar*
Pruebas complementarias	Frecuente	Elevación importante de AST (SGOT), elevación importante de fosfatasa alcalina
	Poco frecuente	Elevación importante de bilirrubina
	Rara	Aumento de la creatinina en sangre

Las pacientes con cáncer de mama que recibieron paclitaxel en tratamientos coadyuvantes 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 fue la habitual con el uso de paclitaxel como agente único, tal como se indica más arriba.

Tratamiento combinado

La siguiente exposición se refiere a dos de los principales ensayos clínicos para la quimioterapia de primera línea en el carcinoma de ovario (paclitaxel más cisplatino: más de 1050 pacientes); dos ensayos clínicos 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 ensayos clínicos 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 estándar FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²). En cambio, náuseas y vómitos fueron menos frecuentes y menos graves en el régimen de paclitaxel (220 mg/m²) / doxorubicina (50 mg/m²) comparados con los datos del régimen estándar 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%), erupción (39% vs 18%), 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 metastásico, se observaron anomalías en la contracción cardiaca (≥ 20 % de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda) en 15% de los pacientes frente 10 % del tratamiento estándar FAC. Se ha observado 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 un aumento de la frecuencia y gravedad de disfunción cardiaca 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.

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

Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA

Exceptuando las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (ver a continuación), la frecuencia y gravedad de los efectos indeseables 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 que incluyó a 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/mm³). 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 en 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 (2,8%) que fueron mortales, relacionados con la administración de paclitaxel.

Se han registrado casos de trombocitopenia en el 50 % de los pacientes y fue grave (< 50.000 células/mm³) en el 9%. Solamente el 14% experimentó una disminución de plaquetas < 75.000 células /mm³, al menos una vez durante el tratamiento. En $< 3\%$ de los pacientes se han constatado accidentes hemorrágicos localizados relacionados con paclitaxel

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 basal normal, 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 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, el paciente debe ser estrechamente monitorizado. El tratamiento debe estar dirigido a la toxicidad primaria prevista, que consiste en mielosupresión, neurotoxicidad periférica y mucositis.

Población pediátrica

La sobredosis en pacientes pediátricos puede estar asociada a una intoxicación etílica aguda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico, agente antineoplásico (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 múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

Carcinoma ovárico

En primera línea quimioterápica del carcinoma de ovario, la eficacia y seguridad de paclitaxel fue evaluada en dos amplios estudios controlados y randomizados (frentes a ciclofosfamida 750 mg/m² /cisplatino 75 mg/m²). En el ensayo del intergrupo (BMS 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/m² durante 3 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o tratamiento control. En el segundo ensayo (GOG-111/BMS CAS 139-022) se evaluó un máximo de 6 ciclos con paclitaxel (135 mg/m² durante 24 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m²) frente al tratamiento control en más de 400 pacientes con carcinoma de ovario en estadios III y IV, con enfermedad residual >1 cm después de laparotomía de estadiaje o con metástasis a distancia. Aunque las dos diferentes posologías de paclitaxel no se han comparado una con otra directamente, en ambos ensayos el % de respuesta aumentó significativamente en los pacientes tratados con paclitaxel en combinación con cisplatino, así como un mayor tiempo a la progresión y una mayor supervivencia en comparación con los que recibieron la terapia estándar. Se observó un incremento de la neurotoxicidad, artralgia/mialgia, pero disminuyó la mielosupresión en las pacientes con carcinoma de ovario avanzado en las que se administró en perfusión de tres horas paclitaxel/cisplatino en comparación con aquellas pacientes que recibieron ciclofosfamida/cisplatino.

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 cuatro ciclos de doxorrubicina 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% del 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=0.0044) 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 28% (IC 95%:0.59-0.86). En el subgrupo de pacientes con tumores de 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 cuatro ciclos. Basándonos únicamente en este estudio no puede excluirse el hecho de que los efectos observados pudieran 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 3060 pacientes que recibieron o no cuatro ciclos de paclitaxel a dosis mayores de 225 mg/m² seguidos de cuatro ciclos de AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270). 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 en relación con las pacientes que solo recibieron AC solo (p= 0.006); el tratamiento con paclitaxel fue asociado con una reducción en el riesgo de muerte del 7% (IC 95%:0.78-1.12). Todos los análisis por subgrupos eran favorables a la rama de paclitaxel. En este estudio las pacientes con tumor de 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 de 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, controlados y abiertos.

En el primer estudio (BMS CA 139-278), la combinación de bolus de doxorubicina (50 mg/m²) seguido después de 24 horas de paclitaxel (220 mg/m² en perfusión de 3 horas) (AT) fue comparada con el tratamiento estándar FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²), ambos administrados cada tres semanas durante ocho ciclos. En este estudio randomizado, 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 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%). Respuestas completas fueron observadas en el 19% de la rama de las pacientes tratadas con paclitaxel/doxorubicina vs el 8% de la rama de las pacientes tratadas con FAC. Todos los resultados de eficacia se confirmaron tras una revisión ciega e independiente de un comité externo.

En el segundo estudio pivotal, la eficacia y seguridad de paclitaxel y Herceptin 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 Herceptin 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 cardíaca (ver sección 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/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² se ha evaluado en dos ensayos en Fase III (367 pacientes en los tratamientos 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 tratamientos 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 relacionado con el SIDA

En el tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, la eficacia y la seguridad de paclitaxel fueron analizadas en un estudio no comparativo con 107 pacientes que presentaban un sarcoma de Kaposi diseminado 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 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.

Absorción

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.

Distribución

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} fue 1,530 ng/ml (rango 761 -2,860 ng/ml) y la AUC media fue 5,619 ng.hr/ml (rango 2,609 - 9,428 ng.hr/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 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.

Eliminación

La eliminación 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 elevado aclaramiento no renal. 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 6 α -hidroxipaclitaxel, 3'-p-hidroxipaclitaxel y 6 α -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 la 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/m² en perfusión de 3 horas, se mantuvieron en el rango definido para los pacientes no dializados.

En ensayos clínicos donde paclitaxel y doxorubicina fueron administrados concomitantemente, la distribución y eliminación de doxorubicina y sus metabolitos se prolongó. La exposición plasmática total para doxorubicina fue 30 % más elevada cuando paclitaxel se administraba inmediatamente después, lo que no sucedía cuando había un intervalo de 24 horas entre la administración de ambos fármacos.

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*.

Paclitaxel ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en conejos, además de reducir la fertilidad en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ricinoleato de macrogolglicerol (Aceite de ricino polioxietilado, Cremophor EL).

Ácido cítrico, anhidro

Etanol anhidro (395 mg/ml)

6.2. Incompatibilidades

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

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto los indicados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Vial antes de abrir:

3 años.

Después de la apertura:

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto el envase, el producto puede almacenarse hasta un máximo de 28 días a 25°C. Será responsabilidad del usuario el almacenamiento bajo otras condiciones.

Después de la dilución:

Las soluciones preparadas para perfusión son estables química y físicamente durante 72 horas 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente.

Las soluciones preparadas para perfusión no deben conservarse refrigeradas.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y el tiempo de conservación durante su uso y previas al uso del medicamento son responsabilidad del usuario y por lo general no deberían sobrepasar las 24 horas a una temperatura de 2 a 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperaturas superiores a 25°C.

Conservar en su envase original, para protegerlo de la luz.

No refrigerar o congelar.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de 8 ml, 20 ml o 50 ml de vidrio tipo I (cerrados con un elastómero de goma butílica) que contienen 30 mg, 100 mg o 300 mg de paclitaxel en 5 ml, 16.7 ml o 50 ml respectivamente.

Los viales se acondicionan en envases individuales de cartón.
Pueden no comercializarse todos los 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. 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.

Después de múltiples extracciones del producto, los viales mantienen la estabilidad microbiológica, química y física durante 28 días a 25 °C. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento serán 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 IV: Antes de proceder a la perfusión, paclitaxel debe diluirse utilizando técnicas asépticas. La dilución debe realizarse empleando solución de cloruro de sodio al 0,9%, o solución dextrosa al 5% o una mezcla de dextrosa 5% y solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución Ringer para inyección con dextrosa 5%, hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml

Se ha demostrado la estabilidad química y física de soluciones preparadas para perfusión a 5 °C y 25 °C durante 72 horas. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las condiciones y el tiempo de almacenamiento son responsabilidad del usuario.

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 $\leq 0,22 \mu\text{m}$. No se han observado pérdidas de potencia relevantes tras la liberación simulada de la solución a través de equipos para perfusión IV provistos de filtro.

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), ha resultado en una liberación de DEHP no significativa.

Nota: 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 desecho de los productos citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68855

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

30 de mayo de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2018