

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paclitaxel Kabi 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.

Un vial de 5 ml contiene 30 mg de paclitaxel.

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

Un vial de 25 ml contiene 150 mg de paclitaxel.

Un vial de 50 ml contiene 300 mg de paclitaxel.

Un vial de 100ml contiene 600mg de paclitaxel.

Excipientes con efecto conocido:

Etanol, anhidro, 393 mg/ml (49,7 % (v/v)).

Ricinoleato de macroglicerol, 530 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

Carcinoma de mama: en el tratamiento adyuvante, paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama con ganglios positivos, después de haber recibido terapia con antraciclina y ciclofosfamida (AC). El tratamiento adyuvante con paclitaxel deberá considerarse como una alternativa a la terapia prolongada con AC.

Paclitaxel está indicado como tratamiento inicial del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, tanto en combinación con una antraciclina en pacientes en las que la terapia con antraciclinas es adecuada o en combinación con trastuzumab, en pacientes que sobreexpresan HER-2 (el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) en el nivel de 3+ determinado por inmunohistoquímica y en las que la terapia con antraciclinas no es adecuada (ver secciones 4.4 y 5.1).

Como agente único, paclitaxel está indicado en el tratamiento del carcinoma de mama metastásico en pacientes que no han respondido o no son candidatas a la terapia estándar con antraciclinas.

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado: paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico en pacientes que no son candidatos para la cirugía potencialmente curativa y/o radioterapia.

Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA: paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado vinculado al SIDA que no han respondido a una terapia previa con antraciclinas liposomales.

Los datos de eficacia que respaldan esta indicación son limitados; en la sección 5.1 se presenta un resumen de los estudios relevantes.

4.2. Posología y forma de administración

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

Todos los pacientes deberán recibir premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H₂ antes de la administración de paclitaxel, por ejemplo:

Medicamento	Dosis	Administración antes de paclitaxel
dexametasona	20 mg oral* o IV	Por vía oral: Aproximadamente 12 y 6 horas o para la administración IV: 30 a 60 minutos
difenhidramina**	50 mg IV	30 a 60 minutos
cimetidina o ranitidina	300 mg IV 50 mg IV	30 a 60 minutos

* 8 – 20 mg para pacientes con sarcoma de Kaposi

** o un antihistamínico equivalente, por ejemplo: clorfeniramina

Paclitaxel concentrado para solución para perfusión debe diluirse antes de su uso (ver sección 6.6) y debe ser administrado únicamente por vía intravenosa.

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

Quimioterapia de primera línea en el carcinoma de ovario: aunque hay otras pautas de dosificación en investigación, se recomienda un régimen combinado de paclitaxel y cisplatino. Conforme a la duración de la perfusión, se recomiendan dos dosis de paclitaxel: 175 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de cisplatino en una dosis de 75 mg/m² cada tres semanas o 135 mg/m² de paclitaxel, en una perfusión de 24 horas, seguido 75 mg/m² de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver sección 5.1).

Quimioterapia de segunda línea en el carcinoma de ovario: la dosis recomendada de paclitaxel es 175 mg/m² administrada en un periodo de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Quimioterapia adyuvante en el carcinoma de mama: la dosis recomendada de paclitaxel es 175 mg/m² administrada en un periodo de 3 horas cada 3 semanas durante 4 ciclos, después de la terapia con AC.

Quimioterapia de primera línea en el carcinoma de mama: cuando se utiliza en combinación con doxorubicina (50 mg/m²), paclitaxel debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de paclitaxel es 220 mg/m² por vía intravenosa en un periodo 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 175 mg/m² por vía intravenosa en un periodo 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 primera dosis de trastuzumab o inmediatamente después de las dosis siguientes de trastuzumab si se toleró bien la dosis anterior de trastuzumab (para obtener más información sobre la posología de trastuzumab, ver la Ficha técnica o resumen de las características del producto de Herceptin®).

Quimioterapia de segunda línea en el carcinoma de mama: la dosis recomendada de paclitaxel es 175 mg/m² administrada en un periodo de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado (CPNM): la dosis recomendada de paclitaxel es 175 mg/m² administrada en un periodo de 3 horas, seguido de cisplatino 80 mg/m², con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento del sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA: la dosis recomendada de paclitaxel es 100 mg/m² en una perfusión intravenosa de 3 horas cada dos semanas.

Las dosis posteriores de paclitaxel deberán administrarse conforme a la tolerancia del paciente individual.

No debe reanudarse la administración de paclitaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ en los pacientes con sarcoma de Kaposi) y el recuento de plaquetas sea $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ en los pacientes con sarcoma de Kaposi). A los pacientes que presenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ durante una semana o más) o neuropatía periférica grave se les reducirá la dosis un 20% en los siguientes ciclos (25% en los pacientes con sarcoma de Kaposi) (ver sección 4.4).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños (menores de 18 años). Por lo tanto, el uso de paclitaxel no está recomendado en pacientes pediátricos.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los datos disponibles no son adecuados como para recomendar una modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

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

Paclitaxel no debe ser utilizado en pacientes con un recuento basal de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ en pacientes con sarcoma de Kaposi).

En sarcoma de Kaposi, paclitaxel está también contraindicado en pacientes con infecciones concurrentes, graves y no controladas

Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de citotóxicos. Como 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 deben recibir tratamiento previo con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas de H₂ (ver sección 4.2).

Si se utiliza en combinación con cisplatino, se administrará primero paclitaxel (ver sección 4.5).

Se han producido **reacciones de hipersensibilidad significativas** (caracterizadas por disnea e hipotensión que necesitaron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada) en < 1% de los pacientes que recibieron paclitaxel después de la premedicación adecuada. Estas reacciones probablemente estén mediadas por la histamina. En caso de reacciones de hipersensibilidad grave, deberá suspenderse la perfusión de paclitaxel inmediatamente, deberá iniciarse la terapia sintomática y no se deberá exponer de nuevo al paciente al medicamento.

La **inhibición de médula ósea** (principalmente neutropenia) es la toxicidad limitante de la dosis. Se deben efectuar recuentos sanguíneos con frecuencia. Los pacientes no deben volver a recibir el tratamiento hasta que los neutrófilos vuelvan a niveles $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ en pacientes con sarcoma de Kaposi) y las plaquetas a $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ en pacientes con sarcoma de Kaposi). En el estudio clínico de pacientes con sarcoma de Kaposi, la mayoría de los pacientes recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

En raras ocasiones se han comunicado **anomalías graves de la conducción cardíaca** con paclitaxel como agente único. Si los pacientes desarrollan anomalías significativas de la conducción durante la administración de paclitaxel, se deberá administrar la terapia apropiada y efectuar una monitorización cardíaca continua durante la terapia posterior con paclitaxel. Se han observado casos de hipotensión, hipertensión y bradicardia durante la administración de paclitaxel; los pacientes normalmente son asintomáticos y por lo general no requieren tratamiento. Se recomienda monitorizar con frecuencia las constantes vitales, especialmente durante la primera hora de perfusión de paclitaxel. En los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico se observaron eventos cardiovasculares graves con una frecuencia mayor que en las pacientes con cáncer de mama o de ovario. Se observó un único caso de insuficiencia cardíaca relacionada con paclitaxel en el estudio clínico de sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA.

Cuando se utiliza paclitaxel en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico, debe prestarse atención a la monitorización de la función cardíaca. Cuando las pacientes sean candidatas para el tratamiento con paclitaxel con estas combinaciones, deberán someterse a una valoración de la función cardíaca basal que incluya historial clínico, exploración física, ECG, ecocardiograma y/o gammagrafía MUGA (adquisición múltiple sincronizada). Además, deberá monitorizarse la función cardíaca más veces durante el tratamiento (por ej.: cada 3 meses). La monitorización podrá ayudar a identificar pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca y los médicos responsables deberán valorar cuidadosamente la dosis acumulativa (mg/m²) de antraciclina administrada a la hora de decidir la frecuencia con la que realizar las valoraciones de la función ventricular. Cuando las pruebas indiquen un deterioro de la función cardíaca, aunque sea asintomático, los médicos responsables deberán valorar cuidadosamente los beneficios clínicos de continuar este tratamiento frente a la posibilidad de producir una lesión cardíaca, incluso la posibilidad de que se produzca un daño irreversible. Si se continúa administrando tratamiento, la monitorización de la función cardíaca deberá ser más frecuente (por ej.: cada 1 ó 2 ciclos). Para más información, ver la Ficha técnica o resumen de las características del producto de Herceptin® o doxorubicina.

Aunque la aparición de **neuropatía periférica** es frecuente, desarrollar síntomas graves es raro. En casos severos, se recomienda reducir la dosis en un 20% (25% en pacientes con sarcoma de Kaposi) durante todos los ciclos posteriores de paclitaxel. En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y en pacientes

con cáncer de ovario, la administración de paclitaxel en una perfusión de 3 horas en combinación con cisplatino en el tratamiento de primera línea dio lugar a una incidencia de neurotoxicidad grave mayor que con paclitaxel en monoterapia y que con ciclofosfamida seguida de cisplatino.

Hay que prestar especial cuidado para evitar la aplicación intra-arterial de paclitaxel, ya que en las pruebas de tolerancia local en animales se observaron reacciones tisulares graves después de la aplicación intra-arterial.

Paclitaxel en combinación con radioterapia en el pulmón, independientemente de qué se administre primero, puede contribuir al desarrollo de neumonitis intersticial.

En los ***pacientes con insuficiencia hepática*** puede incrementarse el riesgo de toxicidad, en concreto de mielosupresión de grado 3-4. No hay indicios de que aumente la toxicidad de paclitaxel cuando se administra en una perfusión de 3 horas a pacientes con una alteración leve de la función hepática. Cuando se administra paclitaxel en una perfusión más prolongada, la mielosupresión podrá aumentar en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Se deberá monitorizar estrechamente a los pacientes por si desarrollan mielosupresión grave (ver sección 4.2). No se dispone de información adecuada para recomendar alteraciones de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2).

No hay datos disponibles para pacientes con colestasia basal grave. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deberán ser tratados con paclitaxel.

Rara vez se han comunicado casos de ***colitis pseudomembranosa*** incluidos casos en pacientes que no han recibido tratamiento concomitante con antibióticos. Deberá tenerse presente esta reacción en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea severa o persistente que ocurran durante o poco después del tratamiento con paclitaxel.

Se ha demostrado que el paclitaxel tiene efectos teratógenos, embriotóxicos y mutágenos en muchos sistemas experimentales.

Las mujeres y los hombres sexualmente activos y en edad fértil, y/o sus parejas, deben utilizar anticonceptivos durante y después de 6 meses del tratamiento con paclitaxel (ver sección 4.6). El uso de anticonceptivos hormonales está contraindicado en el caso de tumores positivos a receptores hormonales.

En pacientes con sarcoma de Kaposi, la ***mucositis grave*** es rara. Si se producen reacciones graves, deberá reducirse la dosis de paclitaxel un 25%.

Este medicamento contiene 393mg de alcohol (etanol) en 1 ml, lo que equivale a 39,3% p/v. La cantidad en 52,5 ml de este medicamento equivale a 515,8 ml de cerveza o 206,3 de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Debido a que este medicamento generalmente se administra lentamente durante 3 horas, los efectos del alcohol pueden reducirse.

Una dosis de 52,5 ml de este medicamento administrada a un adulto que pesa 70 kg daría lugar a una exposición a 295 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (BAC) de aproximadamente 50 mg/100 ml.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El régimen de administración recomendado para paclitaxel en quimioterapia de primera línea del carcinoma de ovario es administrar paclitaxel antes que cisplatino. Cuando se administra paclitaxel antes que cisplatino, el perfil de seguridad de paclitaxel es coherente con el comunicado para su uso en monoterapia. Cuando se administró paclitaxel después de cisplatino, las pacientes mostraron una mielosupresión más profunda y una disminución del 20% aproximadamente en el aclaramiento de paclitaxel. Las pacientes tratadas con paclitaxel y cisplatino podrán correr un mayor riesgo de insuficiencia renal en comparación con el cisplatino solo en cánceres ginecológicos.

Dado que la eliminación de la doxorubicina y sus metabolitos activos puede reducirse cuando se administran paclitaxel y doxorubicina con poco tiempo de diferencia, la administración de paclitaxel para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico deberá tener lugar 24 horas después de la administración de doxorubicina (ver sección 5.2).

El metabolismo del paclitaxel se cataliza, en parte, a través de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por tanto, en ausencia de estudios de farmacocinética de interacciones farmacológicas, se debe actuar con precaución al administrar paclitaxel de manera concomitante con medicamentos que son inhibidores conocidos de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., ketoconazol y otros antimicóticos imidazoles, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir) porque la toxicidad del paclitaxel podría aumentar debido a la mayor exposición al mismo. No se recomienda la administración concomitante de paclitaxel con medicamentos que son inductores conocidos de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina) porque su eficacia podría verse comprometida debido a la menor exposición al paclitaxel. El aclaramiento de paclitaxel no se ve afectado por la premedicación con cimetidina.

Los estudios en pacientes con sarcoma de Kaposi, que tomaban múltiples medicaciones concomitantes, indican que el aclaramiento sistémico de paclitaxel fue significativamente inferior en presencia de nelfinavir y ritonavir, aunque no con indinavir. No hay datos suficientes sobre interacciones con otros inhibidores de la proteasa. Por consiguiente, paclitaxel deberá administrarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la proteasa como terapia concomitante.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de paclitaxel en mujeres embarazadas. Se sospecha que paclitaxel puede causar defectos de nacimiento cuando se administra durante el embarazo. Paclitaxel ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en conejos, y disminuye la fertilidad en las ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, paclitaxel podría causar daño en el feto cuando se administra en mujeres embarazadas. Por lo tanto, paclitaxel no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Además, paclitaxel tampoco debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo, a no ser que la condición clínica de la madre requiera tratamiento con paclitaxel.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y después de 6 meses de recibir el tratamiento con paclitaxel.

Se recomienda a los varones tratados con paclitaxel que se abstengan de engendrar hijos durante y hasta 6 meses después de recibir el tratamiento.

Lactancia

Paclitaxel está contraindicado en la lactancia (ver sección 4.3). Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche humana. Los estudios en animales han demostrado el paso de paclitaxel a la leche (ver sección 5.3). Debe discontinuarse la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

Paclitaxel induce infertilidad en ratas macho (ver sección 5.3). La importancia de estos efectos en hombres es desconocida.

Los hombres deberán asesorarse sobre la crioconservación de esperma antes de recibir tratamiento con paclitaxel debido a la posibilidad de esterilidad irreversible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha demostrado que paclitaxel interfiera sobre estas capacidades. Sin embargo debe tenerse en cuenta que la fórmula contiene alcohol (ver secciones 4.4 y 6.1).

La capacidad para conducir o utilizar máquinas podría estar disminuída debido al contenido de alcohol de este medicamento.

4.8. Reacciones adversas

A menos que se indique otra cosa, la siguiente información hace referencia a la base de datos de seguridad global de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con paclitaxel en monoterapia en los estudios clínicos. Como la población con sarcoma de Kaposi es muy específica, al final de esta sección se presenta un capítulo especial basado en un estudio clínico con 107 pacientes.

La frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas, a menos que se indique otra cosa, son por lo general similares entre los pacientes que reciben paclitaxel para el tratamiento del carcinoma de ovario, carcinoma de mama o el CPNM. En ninguna de las toxicidades observadas tuvo la edad una influencia clara.

Dos pacientes (< 1%) presentaron **una reacción de hipersensibilidad significativa**, potencialmente mortal (definida como hipotensión que exigió tratamiento, angioedema, insuficiencia respiratoria que exigió tratamiento con broncodilatadores o urticaria generalizada). El 34% de los pacientes (17% de todos los ciclos) presentó reacciones de hipersensibilidad leves. Estas reacciones leves, principalmente rubor y exantema, no requirieron intervención terapéutica ni impidieron continuar con el tratamiento de paclitaxel.

La reacción adversa significativa más frecuente fue la **inhibición de la médula ósea**. Se produjo neutropenia grave (< 500 células/mm³) en el 28% de los pacientes, pero no se asoció a episodios febriles. Únicamente el 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante ≥ 7 días.

Se comunicó **trombocitopenia** en el 11% de los pacientes. El 3% de los pacientes presentó un recuento de plaquetas mínimo < 50.000/mm³ al menos una ocasión durante el estudio. Se observó anemia en el 64% de los pacientes, pero únicamente fue grave (Hb < 5 mmol/l) en el 6% de los pacientes. La incidencia y la gravedad de la anemia están relacionadas con los valores de hemoglobina basales.

La **neurotoxicidad**, principalmente **neuropatía periférica**, pareció ser más frecuente y severa con una perfusión de 175 mg/m² en 3 horas (neurotoxicidad en el 85%, grave en el 15%) que con una perfusión de 135 mg/m² en 24 horas (neuropatía periférica en el 25%, grave en el 3%) cuando se combinó paclitaxel con cisplatino. En pacientes con CPNM y en pacientes con cáncer de ovario tratados con paclitaxel durante

3 horas seguido de cisplatino, se produce un aumento aparente en la incidencia de neurotoxicidad grave. La neuropatía periférica puede presentarse después del primer ciclo y puede empeorar con exposiciones adicionales a paclitaxel. La neuropatía periférica fue la causa de la suspensión de la terapia con paclitaxel en algunos casos. Además, se ha demostrado que las neuropatías periféricas pueden persistir durante más de 6 meses tras la interrupción de paclitaxel.

Los síntomas sensoriales por lo general mejoran o desaparecen a los meses de suspender la terapia con paclitaxel. Las neuropatías preexistentes debidas a terapias anteriores no son una contraindicación para la terapia con paclitaxel.

La **artralgia o mialgia** afectó al 60% de los pacientes y fue grave en el 13% de los pacientes.

Las **reacciones en el lugar de administración** durante la administración intravenosa pueden causar edema localizado, dolor, eritema e induración; ocasionalmente, la extravasación puede producir celulitis. Se ha comunicado necrosis cutánea y/o descamación, algunas veces relacionados con la extravasación. También puede producirse decoloración de la piel. Rara vez se ha comunicado recurrencia de las reacciones cutáneas en el lugar de una extravasación previa tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente, es decir, “efecto recuerdo”. Hasta la fecha no se conoce un tratamiento específico para las reacciones por extravasación.

En algunos casos, la reacción en el lugar de inyección ocurrió tanto durante una perfusión prolongada como con un retraso de una semana o 10 días.

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

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

La tabla siguiente enumera las reacciones adversas de cualquier gravedad asociadas con la administración de paclitaxel como agente único administrado en perfusión de 3 horas en pacientes con metástasis (812 pacientes tratados en los estudios clínicos) y las 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 enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad.

Infecciones e infestaciones:	<p>Muy frecuentes: infección (principalmente de vías urinarias y de vías respiratorias altas), con casos de muerte descritos.</p> <p>Poco frecuentes: choque séptico</p> <p>Raras*: septicemia, peritonitis, neumonía</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	<p>Muy frecuentes: mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia.</p>

	<p>Raras*: neutropenia febril</p> <p>Muy raras*: leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico</p> <p>No conocida*: coagulación intravascular diseminada</p>
Trastornos del sistema inmunológico:	<p>Muy frecuentes: reacciones de hipersensibilidad leves (principalmente rubor y exantema)</p> <p>Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad significativa que exigen tratamiento (p.ej., hipotensión, edema angioneurótico, insuficiencia respiratoria, urticaria generalizada, escalofríos, dolor de espalda, dolor torácico, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión.</p> <p>Raras*: reacciones anafilácticas</p> <p>Muy raras*: choque anafiláctico</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	<p>Muy raras*: anorexia</p> <p>No conocida*: síndrome de lisis tumoral</p>
Trastornos psiquiátricos:	Muy raras*: confusión
Trastornos del sistema nervioso:	<p>Muy frecuentes: neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica)</p> <p>Raras*: neuropatía motora (con debilidad distal leve)</p> <p>Muy raras*: convulsiones epilépticas, neuropatía (que produjo íleo paralítico e hipotensión ortostática), encefalopatía, convulsiones, mareos, ataxia, cefalea.</p>
Trastornos oculares:	<p>Muy raras*: alteraciones visuales (escotoma centelleante) y/o del nervio óptico, especialmente en pacientes que han recibido una dosis superior a la recomendada.</p> <p>No conocida*: edema macular, fotopsia, partículas flotantes vítreas</p>
Trastornos del oído y del laberinto:	Muy raras*: pérdida de audición, ototoxicidad, zumbido en los oídos, vértigo
Trastornos cardíacos:	<p>Frecuentes: bradicardia</p> <p>Poco frecuentes: infarto de miocardio, bloqueo AV y síncope, miocardiopatía, taquicardia ventricular asintomática, taquicardia con bigeminismo.</p> <p>Muy raras*: fibrilación auricular, taquicardia supraventricular</p> <p>Raras: insuficiencia cardíaca</p>
Trastornos vasculares:	Muy frecuentes: hipotensión

	<p>Poco frecuentes: trombosis, hipertensión, tromboflebitis.</p> <p>Muy raras*: choque</p> <p>No conocida*: flebitis</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	<p>Raras*: insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial, disnea, derrame pleural</p> <p>Muy raras*: tos</p>
Trastornos gastrointestinales:	<p>Muy frecuentes: diarrea, vómitos, náuseas, inflamación de las mucosas</p> <p>Raras*: obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis.</p> <p>Muy raras*: trombosis mesentérica, colitis pseudomembranosa, colitis neutropénica, ascitis, esofagitis, estreñimiento</p>
Trastornos hepatobiliares:	<p>Muy raras*: necrosis hepática, encefalopatía hepática (ambas con casos de muerte notificados)</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	<p>Muy frecuentes: alopecia</p> <p>Frecuentes: cambios leves y transitorios en la piel y las uñas</p> <p>Raras*: prurito, exantema, eritema</p> <p>Muy raras*: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliante, urticaria, onicólisis (los pacientes sometidos al tratamiento deben utilizar un protector solar en manos y pies).</p> <p>No conocida*: esclerodermia, Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	<p>Muy frecuentes: artralgia, mialgia</p> <p>No conocida*:: Lupus eritematoso sistémico</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	<p>Frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección (que incluyen: edema localizado, dolor, eritema, induración, extravasación que en ocasiones puede producir celulitis, fibrosis cutánea y necrosis cutánea)</p> <p>Raras*: pirexia, deshidratación, astenia, edema, malestar</p>
Exploraciones complementarias:	<p>Frecuentes: aumento importante de AST (SGOT), aumento importante de fosfatasa alcalina</p> <p>Poco frecuentes: aumento importante de bilirrubina</p> <p>Raras*: aumento de creatinina en sangre</p>

*Tal como se indica en la vigilancia poscomercialización de paclitaxel.

Puede persistir durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento con paclitaxel

Las pacientes con cáncer de mama que recibieron paclitaxel como tratamiento adyuvante seguido de AC experimentaron más toxicidad neurosensorial, reacciones de hipersensibilidad, artralgia/mialgia, anemia, infección, fiebre, náuseas/vómitos y diarrea que las pacientes que recibieron AC solo. Sin embargo, la frecuencia de estos eventos fue coherente con el uso de paclitaxel en monoterapia, como se indica más arriba.

Tratamiento combinado

La siguiente información hace referencia a los dos principales ensayos para la quimioterapia de primera línea del carcinoma de ovario (paclitaxel + cisplatino: más de 1050 pacientes); dos ensayos de fase III en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico: uno que investiga la combinación con doxorubicina (paclitaxel + doxorubicina: 267 pacientes), otro que investiga la combinación con trastuzumab (análisis de subgrupos previsto paclitaxel + trastuzumab: 188 pacientes) y dos ensayos de fase III para el tratamiento del CPNM avanzado (paclitaxel + cisplatino: más de 360 pacientes) (ver sección 5.1).

Cuando se administró en una perfusión de 3 horas para la quimioterapia de primera línea del cáncer de ovario, se comunicaron neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad con mayor frecuencia y severidad en las pacientes tratadas con paclitaxel seguido de cisplatino que en las pacientes tratadas con ciclofosfamida seguida de cisplatino. La mielosupresión pareció ser menos frecuente y grave con paclitaxel en una perfusión de 3 horas seguido de cisplatino en comparación con ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En la quimioterapia de primera línea del cáncer de mama metastásico, se comunicaron con más frecuencia y mayor gravedad neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea cuando se administró paclitaxel (220 mg/m²) en una perfusión de 3 horas, 24 horas después de administrar doxorubicina (50 mg/m²), en comparación con la terapia estándar FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²). Las náuseas y los vómitos parecieron ser menos frecuentes y graves con el régimen de paclitaxel (220 mg/m²) / doxorubicina (50 mg/m²) en comparación con el régimen estándar FAC. El uso de corticosteroides puede haber contribuido a una menor frecuencia y gravedad de las náuseas y vómitos en el grupo de paclitaxel/doxorubicina.

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

Cuando se administró doxorubicina en combinación con paclitaxel para el cáncer de mama metastásico, se observaron **anomalías en la contracción cardíaca** ($\geq 20\%$ de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) en el 15% de las pacientes frente al 10% con el régimen estándar FAC. Se observó **insuficiencia cardíaca congestiva** en $< 1\%$ tanto en el grupo de tratamiento con paclitaxel/doxorubicina como en el grupo de tratamiento estándar FAC. La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes previamente tratados con antraciclinas produjo un aumento de la frecuencia y de la gravedad de la **disfunción cardíaca** en comparación con los pacientes tratados con paclitaxel en monoterapia (Clase I/II 10% de la NYHA frente a 0%; Clase III/IV 2% de la NYHA frente a 1%) y rara vez se ha asociado a fallecimiento (ver la Ficha técnica o resumen de las características del producto de

trastuzumab). Excepto en estos casos excepcionales, los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado.

Se han comunicado casos de **neumonitis por radiación** en pacientes que recibían concurrentemente radioterapia.

Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA

Exceptuando las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (ver a continuación), la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas son normalmente similares entre los pacientes con sarcoma de Kaposi y los pacientes tratados con paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, en base a un estudio clínico con 107 pacientes.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: la inhibición de la médula ósea fue la toxicidad principal limitante de la dosis. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante. Durante el primer ciclo de tratamiento, se observó neutropenia grave (< 500 células/mm³) en el 20% de los pacientes. Durante todo el periodo de tratamiento, se observó neutropenia grave en el 39% de los pacientes. La neutropenia duró > 7 días en el 41% de los pacientes y entre 30-35 días en el 8% de los pacientes. Remitió en un plazo de 35 días en todos los pacientes con seguimiento. La incidencia de neutropenia de grado 4 que duró ≥ 7 días fue del 22%.

Se comunicó fiebre neutropénica relacionada con paclitaxel en el 14% de los pacientes y en el 1,3% de los ciclos de tratamiento. Hubo 3 episodios de septicemia (2,8%) durante la administración de paclitaxel que se relacionaron con el medicamento con resultado de muerte.

Se observó trombocitopenia en el 50% de los pacientes, y fue grave (< 50.000 células/mm³) en el 9%. Únicamente el 14% experimentó un descenso en el recuento de plaquetas < 75.000 células/mm³, al menos una vez durante el tratamiento. Se comunicaron episodios de hemorragia relacionados con paclitaxel en $< 3\%$ de los pacientes, pero fueron episodios localizados.

Se observó anemia (Hb < 11 g/dl) en el 61% de los pacientes y fue grave (Hb < 8 g/dl) en el 10%. El 21% de los pacientes necesitó transfusiones de glóbulos rojos.

Trastornos hepatobiliares: Entre los pacientes ($> 50\%$ tomaban inhibidores de la proteasa) con una función hepática basal normal, el 28%, el 43% y el 44% presentaron un aumento de la bilirrubina, de la fosfatasa alcalina y de AST (SGOT), respectivamente. Los aumentos de estos parámetros 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 existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de paclitaxel. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente. El tratamiento debe dirigirse a las principales toxicidades esperadas, que son supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.

Población pediátrica

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos (Alcaloides de plantas y otros productos naturales, taxanos.)

Código ATC: L01C D01.

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

Carcinoma de ovario

En quimioterapia de primera línea del carcinoma de ovario, la eficacia y seguridad de paclitaxel fue evaluada en dos amplios ensayos controlados y aleatorizados (frente a ciclofosfamida 750 mg/m²/cisplatino 75 mg/m²). En el ensayo Intergroup (BMS CA139-209) más de 650 pacientes con carcinoma de ovario primario en estadios II_{b-c}, III ó IV recibieron un máximo de 9 ciclos de tratamiento con paclitaxel (175 mg/m² durante 3 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o el control. En el segundo ensayo (GOG-111/BMS CA139-022) 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 primario en estadios III y IV, con enfermedad residual >1 cm después de la laparotomía exploradora o con metástasis a distancia. Aunque no se han comparado las dos posologías diferentes de paclitaxel una con otra directamente, en ambos ensayos las pacientes tratadas con paclitaxel en combinación con cisplatino tuvieron un índice de respuesta significativamente mayor, un mayor tiempo hasta la progresión y una mayor supervivencia en comparación con la terapia estándar. Se observó un incremento de la neurotoxicidad, artralgia/mialgia, pero disminuyó la mielosupresión en las pacientes con carcinoma de ovario avanzado a las que se administró paclitaxel/cisplatino en perfusión de tres horas en comparación con aquellas pacientes que recibieron ciclofosfamida/cisplatino.

Carcinoma de mama

En el tratamiento adyuvante de carcinoma de mama, 3121 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos recibieron paclitaxel como tratamiento adyuvante o no recibieron quimioterapia, tras recibir cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). La mediana del seguimiento fue de 69 meses. En general, las pacientes tratadas con paclitaxel tuvieron una reducción significativa del 18% del riesgo de recurrencia de la enfermedad en relación a las pacientes que habían recibido tratamiento AC solo (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 tratamiento AC solo. Los análisis retrospectivos mostraron beneficio en todos los subconjuntos de pacientes. En las pacientes con receptores hormonales negativos/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 con receptores hormonales positivos, la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue del 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. En base sólo a este estudio no puede excluirse que los efectos observados podrían deberse en parte a la diferencia en la duración de la quimioterapia entre los dos grupos (AC, 4 ciclos; AC + paclitaxel, 8 ciclos). Por lo tanto, el tratamiento adyuvante con paclitaxel deberá considerarse como una alternativa a la ampliación de la terapia AC.

En un segundo estudio clínico amplio sobre el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos, con un diseño similar, se aleatorizó a 3060 pacientes para recibir o no cuatro ciclos de paclitaxel en una dosis mayor de 225 mg/m² seguidos de cuatro 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 en relación con las pacientes

que recibieron AC solo ($p=0,006$); el tratamiento con paclitaxel se asoció a una reducción en el riesgo de muerte del 7% (IC 95%: 0,78-1,12). Todos los análisis por subgrupos fueron favorables al grupo de paclitaxel. En este estudio las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos 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 tumores con receptores hormonales negativos la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue del 10% (IC 95%: 0,7-1,11).

Se evaluó la eficacia y seguridad de paclitaxel en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico en dos estudios pivotaes, de fase III, aleatorizados, controlados y abiertos.

En el primer estudio (BMS CA139-278), la combinación de doxorubicina en bolus (50 mg/m^2) seguida, después de 24 horas, de paclitaxel (220 mg/m^2 en perfusión de 3 horas) (AT), fue comparada con el tratamiento estándar FAC (5-FU 500 mg/m^2 , doxorubicina 50 mg/m^2 , ciclofosfamida 500 mg/m^2), ambos administrados cada tres semanas durante ocho ciclos. En este estudio aleatorizado, se incluyó a 267 pacientes con cáncer de mama metastásico, que no habían recibido quimioterapia previa o que sólo habían recibido quimioterapia sin antraciclinas en el tratamiento adyuvante. Los resultados mostraron una diferencia significativa en el tiempo hasta la progresión para los pacientes que recibieron AT en comparación con aquellos que habían recibido FAC (8,2 frente a 6,2 meses; $p=0,029$). La mediana de supervivencia favorecía la combinación de paclitaxel/doxorubicina frente a FAC (23,0 frente a 18,3 meses; $p=0,004$). En el grupo de tratamiento AT y FAC, el 44% y el 48% respectivamente recibieron quimioterapia continuada que incluía taxanos en un 7% y 50% respectivamente. El índice de respuesta global también fue significativamente mayor en el grupo AT en comparación con el grupo FAC (68% frente a 55%). Se observaron respuestas completas en el 19% de los pacientes del grupo paclitaxel/doxorubicina frente al 8% de las pacientes del grupo FAC. Posteriormente se han confirmado todos los resultados de eficacia tras una revisión independiente en condiciones ciegas.

En el segundo estudio pivotal, se evaluaron la eficacia y la seguridad de paclitaxel y Herceptin® en combinación 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. Se comparó la combinación de trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg y después 2 mg/kg semanal) y paclitaxel (175 mg/m^2) en perfusión de 3 horas, cada tres semanas, con paclitaxel en monoterapia (175 mg/m^2) en perfusión de 3 horas, cada tres semanas en 188 pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 (2+ ó 3+ determinado por inmunohistoquímica), que habían sido tratados previamente con antraciclinas. Paclitaxel se administró cada tres semanas durante al menos 6 ciclos, mientras que trastuzumab se administró semanalmente hasta la 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), índice de respuesta (41% frente a 17%) y duración de la respuesta (10,5 frente a 4,5 meses) en comparación con paclitaxel en monoterapia. La toxicidad más significativa observada con la combinación paclitaxel/trastuzumab fue la insuficiencia cardíaca (ver sección 4.8).

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado

En dos ensayos de fase III para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, se evaluó paclitaxel 175 mg/m^2 seguido de cisplatino 80 mg/m^2 (367 pacientes en los regímenes con paclitaxel). Los dos ensayos eran aleatorizados, uno de comparación con el tratamiento con cisplatino 100 mg/m^2 , y el otro utilizó tenipósido 100 mg/m^2 seguido de cisplatino 80 mg/m^2 como referencia (367 pacientes en el grupo de referencia). Los resultados de cada ensayo fueron similares. En cuanto a la variable principal de mortalidad, no hubo una diferencia significativa entre el régimen con paclitaxel y el de referencia (medianas de tiempo de supervivencia de 8,1 y 9,5 meses en los regímenes con paclitaxel, y 8,6 y 9,9 meses en el 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 cuanto al índice 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 proporcionan una clara evidencia de la inferioridad de los regímenes que incluyen paclitaxel en cuanto a la neuropatía periférica ($p < 0,008$).

Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA

En el tratamiento del sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA, se evaluaron la eficacia y la seguridad de paclitaxel en un estudio no comparativo en pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado, previamente tratados con quimioterapia sistémica. El criterio de valoración principal era la mejor respuesta tumoral. Entre los 107 pacientes, 63 se consideraron como resistentes a las antraciclinas liposomales. Este subgrupo constituye la población de eficacia clave. El índice global de éxito (respuesta total o parcial) fue de un 57% (IC 44 - 70%) después de 15 ciclos de tratamiento en los pacientes resistentes a las antraciclinas liposomales. Más del 50% de las respuestas eran evidentes después de los 3 primeros ciclos. En los pacientes resistentes a las antraciclinas liposomales, los índices de respuesta eran comparables entre los pacientes que nunca habían tomado un inhibidor de la proteasa (55,6%) y los que habían tomado uno al menos 2 meses antes del tratamiento con paclitaxel (60,9%). La mediana de tiempo hasta la progresión en la población clave fue 468 días (IC 95% 257-NC). La mediana de supervivencia no pudo determinarse, pero el límite inferior del 95% fue de 617 días en los pacientes clave.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa, paclitaxel presenta una disminución bifásica en las concentraciones plasmáticas.

La farmacocinética de paclitaxel se determinó tras perfusiones de 3 y 24 horas con dosis de 135 y 175 mg/m². El valor medio estimado de la semivida terminal varió entre 3,0 y 52,7 horas, y los valores medios del aclaramiento corporal total, derivados de forma no compartimental variaron entre 11,6 y 24,0 l/h/m²; el aclaramiento corporal total pareció disminuir con concentraciones plasmáticas más elevadas de paclitaxel. El volumen medio de distribución en estado estacionario varió entre 198 y 688 l/m², lo que indica 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. Al incrementar la dosis el 30% de 135 mg/m² a 175 mg/m², los valores de C_{máx} y AUC_{0-∞} aumentaron el 75% y el 81%, respectivamente.

Después de una dosis intravenosa de 100 mg/m² administrada en perfusión durante 3 horas a 19 pacientes con sarcoma de Kaposi, la C_{máx} media fue 1.530 ng/ml (rango 761 – 2.860 ng/ml) y el AUC medio 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 semivida 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.

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

La eliminación metabólica de paclitaxel en los seres humanos no ha sido completamente establecida. Los valores medios de la recuperación urinaria acumulativa del fármaco no modificado variaron de 1,3 a 12,6% de la dosis, lo que indica un aclaramiento no renal extenso. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar pueden ser el mecanismo principal de disposición de paclitaxel. Paclitaxel parece metabolizarse 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 tanto CYP2C8 como CYP3A4, respectivamente. No se ha estudiado formalmente el efecto de la insuficiencia hepática o renal en la disposición de paclitaxel tras una perfusión 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, se prolongó la distribución y eliminación de doxorubicina y sus metabolitos. La exposición plasmática total para doxorubicina cuando se administró paclitaxel inmediatamente después fue un 30% más elevada que cuando había un intervalo de 24 horas entre la administración de los fármacos.

Para el uso de paclitaxel en combinación con otras terapias, por favor consulte la Ficha técnica o resumen de las características del producto 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, en base a la literatura publicada paclitaxel es un agente potencialmente carcinogénico y genotóxico a dosis terapéuticas por su mecanismo de acción farmacodinámico. Paclitaxel ha demostrado ser mutagénico en pruebas con modelos de mamífero *in vivo* e *in vitro*.

Paclitaxel también ha mostrado ser embriotóxico y fetotóxico en conejos, y disminuir la fertilidad en ratas.

Se han observado efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos a dosis bajas, y pérdida de fertilidad en machos y hembras a dosis tóxicas. Se observó toxicidad embriofetal, indicada por mortalidad uterina, aumento de reabsorciones intrauterinas y aumento de muertes fetales con la administración de dosis tóxicas para la madre a ratas y conejos. En conejos, se observaron efectos teratógenos a dosis inferiores a la toxicidad materna. Se observó una excreción limitada de paclitaxel en la leche de ratas lactantes. El paclitaxel no tuvo efectos mutágenos, pero causó aberraciones cromosómicas tanto *in vitro* como *in vivo*. No se ha estudiado el potencial cancerígeno del paclitaxel. En estudios histopatológicos, se observaron efectos neurotóxicos retardados tras la administración reiterada, sin indicios o con indicios limitados de recuperación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol, anhidro.

Ricinoleato de macroglicerol.

Ácido cítrico, anhidro (para ajustar el pH).

6.2. Incompatibilidades

El aceite de ricino polioxiethylado (ricinoleato de macroglicerol) puede producir lixiviación del DEHP [di-(2-etilhexil) ftalato] de los envases de plásticos de cloruro de polivinilo (PVC) en niveles que aumentan con el tiempo y la concentración. Por tanto, la preparación, conservación y administración de paclitaxel diluido deben efectuarse utilizando un equipo que no contenga PVC.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Vial antes de abrir

2 años.

Después de la apertura y antes de la dilución

La estabilidad física y química de la solución en uso (tras múltiples perforaciones y extracciones del producto) se ha demostrado durante 28 días si se conserva a 25°C. Diferentes tiempos y condiciones de conservación serán responsabilidad del usuario.

Después de la dilución

Las soluciones preparadas para perfusión son estables química y físicamente durante 24 horas a 25°C, cuando se diluyen en una solución de glucosa al 5%, solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de glucosa al 5% en solución de Ringer y solución de glucosa al 5%/solución de cloruro de sodio al 0,9%.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación previas a su uso serán responsabilidad del usuario y por lo general no deberían ir más allá de 24 horas a una temperatura de entre 2 y 8°C, a menos que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Después de la dilución, la solución es de un solo uso.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo I (con tapón de goma de clorobutilo o de bromobutilo con sello de aluminio y tapa de plástico extraíble) que contienen una solución de paclitaxel de 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg ó 600mg de paclitaxel en 5 ml, 16,7 ml, 25ml, 50 ml ó 100 ml respectivamente.

Envases que contienen 1 ó 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación:

Como sucede con todos los antineoplásicos, 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 adecuados. 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 se refrigeran los viales sin abrir, puede formarse un precipitado que vuelve a disolverse con poca o ninguna agitación al alcanzar la temperatura ambiente. Esto no afecta a la calidad del producto. Si la solución permanece turbia o se observa un precipitado insoluble, se debe desechar el vial.

Tras varias punciones con aguja y extracciones del producto, los viales mantienen su estabilidad microbiana, química y física durante un máximo de 28 días a 25 °C. Otros tiempos y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

No deben utilizarse los dispositivos “Chemo-Dispensing Pin” o similares con pinchos, ya que pueden provocar el colapso del tapón del vial, lo que produciría pérdida de la integridad de la esterilidad.

Preparación para la administración IV:

Antes de la perfusión, paclitaxel debe diluirse utilizando técnicas de asepsia en solución de glucosa al 5% o de cloruro de sodio al 0,9%, solución de glucosa al 5% en solución de Ringer y solución de glucosa al 5%/solución de cloruro de sodio al 0,9% hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

La estabilidad química y física durante el uso de la solución preparada para perfusión se ha demostrado a 25 °C durante 24 horas cuando se diluye en una solución de glucosa al 5%, cloruro de sodio al 0,9%, glucosa 5% en una solución de Ringer y glucosa 5% en una solución de cloruro de sodio al 0,9%.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 24 horas a 2 – 8 °C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

Una vez diluida, la solución es para un solo uso.

Tras la preparación, estas soluciones pueden presentar un ligero aspecto turbio que se atribuye al vehículo de la formulación, y que no se elimina por filtración. Paclitaxel Kabi debe administrarse con un filtro en línea con una membrana microporosa $\leq 0,22 \mu\text{m}$. No se han observado pérdidas significativas en la potencia tras la administración simulada de la solución a través de equipos IV provistos de un filtro en línea.

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 esté ligada a la sobresaturación de la solución diluida. Para reducir el riesgo de precipitación, Paclitaxel Kabi debe administrarse tan pronto como sea posible después de la dilución, y deben evitarse la excesiva agitación, vibración o sacudidas. Los equipos para perfusión deben lavarse bien 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 lixiviar de las bolsas, equipos de perfusión o demás instrumentos médicos con plástico PVC, las soluciones diluidas de paclitaxel deberán conservarse en frascos que no sean de PVC (vidrio, polipropileno) o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) y administrarse con un equipo de administración recubierto de polietileno. La utilización de dispositivos de filtros (por ej.: IVEX-2[®]) que tienen incorporado un tubo corto de salida/entrada de PVC plastificado no ha producido lixiviación significativa del DEHP (ver sección 6.2).

Instrucciones para la protección durante la preparación de la solución de paclitaxel para perfusión

1. Debe utilizarse una cámara protectora y guantes protectores, así como una bata de laboratorio. Si no se dispone de una cámara protectora, debe utilizarse un tapabocas adecuado y gafas de seguridad.
2. El producto no debe ser manipulado por mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas.
3. Los envases abiertos, al igual que los viales para inyección y las botellas para perfusión, las cánulas, jeringas, catéteres y tubos utilizados, y los restos de sustancias citostáticas deben

considerarse residuos peligrosos y desecharse de acuerdo con la normativa local para la manipulación de RESIDUOS PELIGROSOS.

4. En caso de vertido, seguir las instrucciones que aparecen a continuación: - Utilizar indumentaria protectora. El vidrio roto debe recogerse y colocarse en el recipiente de RESIDUOS PELIGROSOS. Las superficies contaminadas deben lavarse adecuadamente con abundante agua fría; a continuación, las superficies lavadas deben limpiarse exhaustivamente y el material utilizado en la limpieza debe desecharse como RESIDUOS PELIGROSOS.
5. En caso de contacto del concentrado para solución para perfusión de paclitaxel con la piel, debe aclararse la zona con abundante agua corriente y, a continuación, lavarse con agua y jabón. En caso de contacto con membranas mucosas, lavar la zona afectada exhaustivamente con agua. Si hay cualquier molestia, consultar a un médico.
6. En caso de contacto del concentrado para solución para perfusión de paclitaxel con los ojos, lavarlos exhaustivamente con abundante agua fría. Consultar a un oftalmólogo de inmediato.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi España S.A.U.
c./ Marina 16-18
08005 Barcelona España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.704

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

15/10/2010/ 27/02/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2021