

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paclitaxel Accord 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 100 ml contiene 600 mg de paclitaxel.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Aceite de ricino polioxetilado 35 (ricinoleato de macrogolglicerol 35) 527,0 mg/ml y etanol anhidro 391 mg/ml (50 % (v/v)).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

El concentrado para solución para perfusión de paclitaxel 6 mg/ml es una solución transparente, incolora a ligeramente amarilla libre de partículas visibles, con un pH que oscila entre 3,0 y 5,5, y una osmolaridad > 4000 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

Carcinoma de mama: en el tratamiento adyuvante, el paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos tras el tratamiento con antraciclina y ciclofosfamida (AC). El tratamiento adyuvante con paclitaxel debe considerarse como una alternativa a la prolongación del tratamiento con AC.

El paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, ya sea en combinación con antraciclina, en pacientes para las que sea adecuado el tratamiento con antraciclina, o en combinación con trastuzumab, en pacientes con sobreexpresión de HER-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) de nivel 3+, determinada por inmunohistoquímica, y para quienes no sea adecuado el tratamiento con antraciclina (ver secciones 4.4 y 5.1).

Como único agente, el paclitaxel está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de mama en pacientes que no sean candidatas o en las que haya fracasado un tratamiento estándar con antraciclina.

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado: El paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en pacientes que no sean candidatos a radioterapia o cirugía potencialmente curativa.

Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA: el paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de Kaposi (SK) avanzado asociado al SIDA en los que haya fracasado un tratamiento de antraciclina liposomal previo.

Los datos de eficacia que apoyan esta indicación son limitados. En la sección 5.1 se muestra un resumen de los estudios relevantes.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 deben haber sido premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H₂ antes de recibir el concentrado para solución para perfusión de paclitaxel 6 mg/ml, p. ej.

Medicamento	Dosis	Administración previa al paclitaxel
dexametasona	20 mg oral* o IV	Para la administración oral: aproximadamente 12 y 6 horas; o bien, para la 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 con SK

** o un antihistamínico equivalente, p. ej., clorfeniramina

Quimioterapia de primera línea para el cáncer de ovario: aunque se están investigando otros regímenes posológicos, se recomienda utilizar un régimen combinado de paclitaxel y cisplatino. En función de la duración de la perfusión, se recomiendan dos dosis de paclitaxel: paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de cisplatino a una dosis de 75 mg/m² cada tres semanas, o paclitaxel 135 mg/m², en perfusión durante 24 horas, seguido de cisplatino 75 mg/m², con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro (ver sección 5.1).

Quimioterapia de segunda línea para el cáncer de ovario: la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrada durante un periodo de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro.

Quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama: la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrada durante un periodo de 3 horas cada 3 semanas durante cuatro ciclos, seguidos de un tratamiento de AC.

Quimioterapia de primera línea para el cáncer de mama: cuando se utiliza en combinación con doxorubicina (50 mg/m²), el paclitaxel debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de paclitaxel es de 220 mg/m², administrada por vía intravenosa durante un periodo de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro (ver secciones 4.5 y 5.1). Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrada por vía intravenosa durante un periodo de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro (ver sección 5.1). La perfusión de paclitaxel puede iniciarse al día siguiente a la primera dosis de trastuzumab o inmediatamente después de las siguientes dosis de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada (para obtener información detallada sobre la posología del trastuzumab, ver la Ficha técnica de Herceptin®).

Quimioterapia de segunda línea para el cáncer de mama: la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrada durante un periodo de 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro.

Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado: la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrada durante un periodo de 3 horas y seguida de cisplatino 80 mg/m², con un intervalo de 3 semanas entre un ciclo y otro.

Tratamiento del SK asociado al SIDA: la dosis recomendada de paclitaxel es de 100 mg/m², administrada en perfusión intravenosa durante 3 horas cada 2 semanas.

Las dosis siguientes de paclitaxel deben administrarse de acuerdo a la tolerancia de cada paciente.

El paclitaxel no debe volver a administrarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ para los pacientes con SK) y el recuento de plaquetas sea $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ para los pacientes con SK). Para los pacientes que presenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ durante una semana o más) o neuropatía periférica grave debe reducirse la dosis un 20% en los siguientes ciclos (un 25% para los pacientes con SK) (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática: no se dispone de datos adecuados para recomendar la 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.

Población pediátrica:

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

Forma de administración

Se deben tomar precauciones antes de manipular o administrar el medicamento.

El concentrado para solución para perfusión se debe diluir antes de usar (ver sección 6.6) y solo debe ser administrado por vía intravenosa. El paclitaxel debe administrarse por vía intravenosa a través de un filtro en línea con una membrana microporosa $\leq 0.22 \mu\text{m}$ (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

El uso de paclitaxel está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al paclitaxel o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, en particular al aceite de ricino polioxiethylado (ver sección 4.4).

El paclitaxel no debe utilizarse en pacientes con un recuento inicial de neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ para los pacientes con SK) al inicio del tratamiento.

Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.6).

En los casos de SK, el paclitaxel también está contraindicado en pacientes con infecciones concomitantes graves y no controladas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos para el cáncer. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad significativas, se debe disponer del equipo de apoyo adecuado. Los pacientes deben recibir un tratamiento previo con corticoesteroides, antihistamínicos y antagonistas H_2 (ver sección 4.2).

Dada la posibilidad de extravasación se recomienda una atenta monitorización del lugar de infusión por posible infiltración durante la administración del producto.

Cuando se utilice en combinación con cisplatino, el paclitaxel debe administrarse antes que el cisplatino (ver sección 4.5).

Se han producido reacciones de hipersensibilidad significativas, caracterizadas por disnea e hipotensión que exigieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada en $< 1\%$ de los pacientes tratados con paclitaxel después de una premedicación adecuada. Estas reacciones están mediadas probablemente por histamina. En el caso de reacciones de hipersensibilidad graves, la perfusión de paclitaxel debe suspenderse de inmediato, debe iniciarse un tratamiento sintomático y el paciente no debe volver a utilizar el medicamento.

La **supresión de la médula ósea** (principalmente la neutropenia) es la toxicidad limitante de la dosis. Deben implementarse controles hematológicos frecuentes. No se debe volver a tratar a los pacientes hasta que el recuento de neutrófilos se haya recuperado a $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ para los pacientes con SK) y el de plaquetas, a $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ para los pacientes con SK). En el estudio clínico de pacientes con SK, la mayoría de los pacientes recibían tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener un mayor riesgo de toxicidad, en particular de mielosupresión de grado 3 - 4. No existen pruebas de que la toxicidad del paclitaxel aumente cuando se administra en perfusión durante 3 horas a pacientes con función hepática ligeramente anormal. Cuando el paclitaxel se administra como perfusión más prolongada, se puede observar un aumento de la mielosupresión en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de mielosupresión profunda (ver sección 4.2). No se dispone de datos adecuados para recomendar la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2).

No se dispone de datos para pacientes con colestasis basal grave. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Con la administración de paclitaxel como único agente se han descrito casos raros de **alteraciones graves de la conducción cardiaca**. Si los pacientes presentan alteraciones significativas de la conducción cardiaca durante la administración de paclitaxel, se les debe administrar un tratamiento adecuado y someterlos a vigilancia cardiaca continua durante el siguiente tratamiento con paclitaxel. Durante la administración de paclitaxel se ha observado hipotensión, hipertensión y bradicardia; habitualmente, los pacientes son asintomáticos y no suelen necesitar tratamiento. Se recomienda vigilar con frecuencia las constantes vitales, en particular durante la primera hora de perfusión de paclitaxel. Los acontecimientos cardiovasculares graves fueron más frecuentes en pacientes con CPNM que en pacientes con cáncer de mama u ovario. Solo se observó un caso de insuficiencia cardiaca relacionada con el uso de paclitaxel, en el estudio clínico de pacientes con SK asociado a SIDA.

Cuando se utiliza paclitaxel en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial del cáncer metastásico de mama, se debe prestar atención a la vigilancia de la función cardiaca. Cuando los pacientes son candidatos al tratamiento con paclitaxel en estas combinaciones, debe realizarse una valoración cardiaca inicial que incluya antecedentes, exploración física, ECG, ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). La función cardiaca debe seguirse vigilando durante el tratamiento (p. ej., cada tres meses). Esta vigilancia puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardiaca y el médico responsable debe evaluar cuidadosamente la dosis acumulada (mg/m^2) de antraciclina administrada a la hora de tomar decisiones respecto a la frecuencia de la valoración de la función ventricular. Cuando los resultados indiquen el deterioro de la función cardiaca, aunque sea asintomática, el médico responsable debe evaluar cuidadosamente los beneficios que supondría prolongar el tratamiento frente al riesgo de producir daños cardiacos, incluidos daños potencialmente irreversibles. Si se decide continuar con la administración, la vigilancia de la función cardiaca debe ser más frecuente (p. ej., cada 1-2 ciclos). Para obtener información más detallada, ver la Ficha técnica de Herceptin[®] o de la doxorubicina.

A pesar de que la **neuropatía periférica** es frecuente, la aparición de síntomas graves es rara. En los casos graves, se recomienda reducir la dosis un 20% (un 25% para los pacientes con SK) en todos los ciclos posteriores de paclitaxel. En pacientes con CPNM o con cáncer de ovario que recibían un tratamiento de primera línea, la administración de paclitaxel en perfusión durante 3 horas en combinación con cisplatino aumentó la incidencia de neurotoxicidad grave en comparación con el paclitaxel como agente único y con la ciclofosfamida seguida de cisplatino.

Se debe tener especial cuidado de evitar la aplicación intraarterial de paclitaxel, ya que en los estudios en animales que evaluaron la tolerancia local se observaron reacciones tisulares graves tras la aplicación intraarterial.

El uso de paclitaxel en combinación con la radiación pulmonar, independientemente del orden cronológico, puede contribuir a la aparición de *neumonitis intersticial*.

En casos raros, se ha descrito **colitis pseudomembranosa**, incluso en pacientes que no habían sido tratados concomitantemente con antibióticos. Esta reacción debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea grave o persistente durante o poco tiempo después del tratamiento con paclitaxel.

En los pacientes con SK, la **mucositis grave** es rara. Si se producen reacciones graves, la dosis de paclitaxel debe reducirse en un 25%

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

Por tanto, tanto los varones como las mujeres en edad fértil que sean sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después del tratamiento (ver sección 4.6). El uso de anticonceptivos hormonales está contraindicado en el caso de tumores positivos a receptores hormonales.

Este medicamento contiene 50 % (v/v) de etanol anhidro, que se corresponde con una cantidad de 20 g por dosis.

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.

La cantidad de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol de este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves porque contiene ricinoleato de macroglicerol 35.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El régimen recomendado para la administración de paclitaxel en la quimioterapia de primera línea del carcinoma ovárico es administrar el paclitaxel antes del cisplatino. Cuando el paclitaxel se administra antes del cisplatino, el perfil de seguridad del paclitaxel es coherente con el descrito para su uso como agente único. Cuando el paclitaxel se administró después del cisplatino, los pacientes mostraron una mielosupresión más profunda y una disminución de aproximadamente un 20% en el aclaramiento del paclitaxel. En los cánceres ginecológicos, las pacientes tratadas con paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de insuficiencia renal que las tratadas con cisplatino solo.

Debido a que la eliminación de la doxorubicina y de sus metabolitos activos puede reducirse cuando se administra paclitaxel y doxorubicina muy próximos en el tiempo, el paclitaxel para el tratamiento inicial del cáncer metastásico de mama debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina (ver sección 5.2).

El metabolismo de paclitaxel está catalizado, en parte, por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450 (ver sección 5.2). Por lo tanto, en ausencia de un estudio farmacocinético de interacción medicamentosa, se debe tener cuidado al administrar paclitaxel conjuntamente con medicamentos inhibidores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4 (ej. ketoconazol y antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir), porque la toxicidad de paclitaxel puede aumentar debido a la mayor exposición a paclitaxel. Se recomienda no administrar paclitaxel conjuntamente con medicamentos inductores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4 (ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina), porque el menor grado de exposición a paclitaxel puede afectar a su eficacia.

Los estudios en pacientes con SK que utilizaban varios medicamentos concomitantes sugieren que el aclaramiento sistémico del paclitaxel es significativamente menor en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no de indinavir. No se dispone de información suficiente sobre las interacciones con otros inhibidores

de la proteasa. Por consiguiente, el paclitaxel debe administrarse con precaución a pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la proteasa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los datos sobre el uso de paclitaxel durante el embarazo en humanos son muy limitados. Se sospecha que el paclitaxel puede causar graves anomalías congénitas si se administra durante el embarazo. Se ha demostrado que el paclitaxel tiene efectos embriotóxicos y fetotóxicos en conejos, y reduce la fertilidad en ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, el paclitaxel puede causar daños al feto si se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, no debe utilizarse paclitaxel durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Tampoco debe utilizarse paclitaxel en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que el estado clínico de la madre exija el tratamiento con paclitaxel.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento con paclitaxel.

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

Lactancia

El uso de paclitaxel está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se desconoce si el paclitaxel se excreta en la leche materna. Los estudios en animales muestran que el paclitaxel pasa a la leche materna (ver sección 5.3). Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con paclitaxel.

Fertilidad

El paclitaxel causó esterilidad en ratas macho (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia de estas observaciones para los humanos. Los pacientes varones deben informarse sobre la criopreservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento con paclitaxel debido al riesgo de esterilidad irreversible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha demostrado que el paclitaxel interfiera con esta capacidad. No obstante, cabe señalar que la formulación contiene alcohol (ver secciones 4.4 y 6.1).

La capacidad para conducir o utilizar máquinas puede disminuir debido al contenido de alcohol de este medicamento.

4.8. Reacciones adversas

A menos que se indique otra cosa, la siguiente discusión hace referencia a la base de datos global de seguridad de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con paclitaxel como único agente en los estudios clínicos. Debido a que la población de pacientes con SK es muy específica, al final de esta sección se incluye un capítulo especial basado en un estudio clínico de 107 pacientes.

A menos que se indique otra cosa, la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas son similares, por lo general, en los pacientes tratados con paclitaxel para el cáncer de ovario, el cáncer de mama o el CPNM. La edad no influyó de forma clara sobre ninguno de los efectos tóxicos observados.

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 **supresión de la médula ósea**. El 28% de los pacientes presentó neutropenia grave (< 500 células/mm³), no asociada a episodios febriles. Solo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante ≥ 7 días.

El 11% de los pacientes presentó **trombocitopenia**. Un 3% de los pacientes presentó un recuento plaquetario mínimo < 50.000/mm³ al menos una vez durante el estudio. Se observó **anemia** en el 64% de los pacientes, pero solo fue grave (Hb < 5 mmol/l) en el 6% de ellos. La incidencia y la gravedad de la anemia estuvieron relacionadas con el estado basal de la hemoglobina.

La **neurotoxicidad**, principalmente la **neuropatía periférica**, pareció ser más frecuente y grave con la perfusión de 175 mg/m² durante 3 horas (85% de neurotoxicidad, 15% grave) que con la perfusión de 135 mg/m² durante 24 horas (25% de neuropatía periférica, 3% grave) al combinar paclitaxel con cisplatino. En pacientes con CPNM y cáncer de ovario tratados con paclitaxel durante 3 horas seguido de cisplatino, se observó un aumento aparente de la incidencia de neurotoxicidad grave. La neuropatía periférica puede producirse tras el primer ciclo y puede empeorar al aumentar la exposición al paclitaxel. La neuropatía periférica obligó a suspender el tratamiento con paclitaxel en algunos casos. Habitualmente, los síntomas sensoriales mejoraron o se resolvieron varios meses después de suspender el paclitaxel. Las neuropatías preexistentes ocasionadas por tratamientos previos no son una contraindicación para el tratamiento con paclitaxel.

La **artralgia o la mialgia** afectaron al 60% de los pacientes y fueron graves en el 13% de ellos.

Las **reacciones en el lugar de la inyección** durante la administración intravenosa pueden producir edema, dolor, eritema e induración localizados; en ocasiones, la extravasación puede producir celulitis. Se ha descrito muda o descamación de la piel, en ocasiones relacionadas con la extravasación. También puede producirse decoloración de la piel. Raramente se ha descrito la reaparición de reacciones cutáneas (“recuerdo”) en el lugar de una extravasación previa tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente. Por el momento se desconoce el tratamiento específico para las reacciones a la extravasación.

En algunos casos, se observó la aparición de la reacción en el lugar de inyección durante una perfusión prolongada o entre una semana y diez días más tarde.

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

Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo en asociación con sepsis o fallo multiorgánico.

La tabla siguiente detalla las reacciones adversas asociadas a la administración de paclitaxel como único agente como perfusión durante 3 horas para el cáncer metastásico (812 pacientes tratados en los estudios clínicos), tal como se notificó en la vigilancia poscomercialización* del paclitaxel.

La frecuencia de las reacciones adversas indicadas a continuación se define según la convención siguiente:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); 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.

Clasificación órgano sistema	Frecuencia / Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones:	Muy frecuentes: infección (principalmente de vías urinarias y de vías respiratorias altas), con casos de muerte descritos Poco frecuentes: choque séptico Raras*: septicemia, peritonitis, neumonía Muy raras*: colitis pseudomembranosa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	Muy frecuentes: mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia Raras*: neutropenia febril Muy raras*: leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico Frecuencia no conocida: coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema inmunológico:	Muy frecuentes: reacciones de hipersensibilidad leves (principalmente rubor y exantema excesivos) 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, diaforesis e hipertensión) Raras*: reacciones anafilácticas Muy raras*: choque anafiláctico Frecuencia no conocida*: broncoespasmo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	Raras*: deshidratación Muy raras*: anorexia Frecuencia no conocida*: síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos:	Muy raras*: confusión
Trastornos del sistema nervioso:	Muy frecuentes: neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica) Raras*: neuropatía motora (con debilidad distal leve) Muy raras*: convulsiones epilépticas, neuropatía (que produjo íleo paralítico e hipotensión ortostática), encefalopatía, convulsiones, mareos, ataxia, cefalea
Trastornos oculares:	Muy raras*: alteraciones visuales (escotoma centelleante) y/o del nervio óptico, especialmente en pacientes que han recibido una dosis superior a la recomendada Frecuencia no conocida*: edema macular, fotopsia, cuerpos flotantes en el humor vítreo
Trastornos del oído y del laberinto:	Muy raras*: pérdida de audición, ototoxicidad, vértigo, TINNITUS
Trastornos cardiacos:	Frecuentes: bradicardia Poco frecuentes: infarto de miocardio, bloqueo AV y síncope, miocardiopatía, taquicardia ventricular asintomática, taquicardia

	<p>con bigeminismo Raras*: fallo cardiaco Muy raras*: fibrilación auricular, taquicardia supraventricular</p>
Trastornos vasculares:	<p>Muy frecuentes: hipotensión Poco frecuentes: trombosis, hipertensión, tromboflebitis Muy raras*: choque Frecuencia no conocida*: flebitis</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	<p>Raras*: insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial, disnea, derrame pleural Muy raras*: tos</p>
Trastornos gastrointestinales:	<p>Muy frecuentes: diarrea, vómitos, náuseas Raras*: obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis 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 Frecuentes: cambios leves y transitorios en la piel y las uñas Raras*: prurito, exantema, eritema Muy raras*: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliante, urticaria, onicolisis (los pacientes sometidos al tratamiento deben utilizar un protector solar en manos y pies) Frecuencia no conocida*: esclerodermia</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	<p>Muy frecuentes: artralgia, mialgia Frecuencia no conocida*: lupus eritematoso sistémico</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	<p>Muy frecuentes: inflamación de las mucosas 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) Raras*: pirexia, astenia, edema, malestar</p>
Exploraciones complementarias:	<p>Frecuentes: aumento importante de AST (SGOT), aumento importante de fosfatasa alcalina Poco frecuentes: aumento importante de bilirrubina Raras*: aumento de creatinina en sangre</p>

* según lo reportado en la vigilancia post comercialización

Las pacientes con cáncer de mama tratadas con paclitaxel como tratamiento adyuvante la AC experimentaron más toxicidad neurosensorial, reacciones de hipersensibilidad, artralgia/mialgia, anemia, infección, fiebre, náuseas y vómitos, y diarrea que las pacientes tratadas solo con AC. No obstante, la frecuencia de estas reacciones fue coherente con el uso de paclitaxel como único agente, tal como se describió anteriormente.

Tratamiento combinado

Los siguientes párrafos tratan sobre dos ensayos clínicos a gran escala sobre la quimioterapia de primera línea para el carcinoma ovárico (paclitaxel + cisplatino: más de 1050 pacientes); dos ensayos en fase III sobre el tratamiento de primera línea para el cáncer metastásico de mama: uno en el que se investigó la combinación con doxorubicina (paclitaxel + doxorubicina: 267 pacientes) y otro en el que se investigó la combinación con trastuzumab (análisis de subgrupos previsto paclitaxel + trastuzumab: 188 pacientes); y dos ensayos en fase III sobre el tratamiento del CPNM avanzado (paclitaxel + cisplatino: más de 360 pacientes) (ver sección 5.1).

Cuando se administró como perfusión durante tres horas como quimioterapia de primera línea para el cáncer de ovario, las pacientes tratadas con paclitaxel seguido de cisplatino presentaron neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad con más frecuencia e intensidad que las pacientes tratadas con ciclofosfamida seguida de cisplatino. La mielosupresión pareció ser menos frecuente y grave con paclitaxel en perfusión durante tres horas seguido de cisplatino en comparación con la ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En la quimioterapia de primera línea para el cáncer metastásico de mama, se describió con más frecuencia e intensidad neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea cuando se administró paclitaxel (220 mg/m²) en perfusión intravenosa durante 3 horas, 24 horas después de la doxorubicina (50 mg/m²) que cuando se administró un tratamiento estándar de FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²). Las náuseas y los vómitos parecieron ser menos frecuentes e intensos con el régimen de paclitaxel (220 mg/m²)/doxorubicina (50 mg/m²) que con el régimen estándar de FAC. El uso de corticoesteroides puede haber contribuido a la menor frecuencia e intensidad de las náuseas y los vómitos en el grupo de paclitaxel/doxorubicina.

Cuando se administró paclitaxel en perfusión durante 3 horas en combinación con trastuzumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer metastásico de mama, las reacciones siguientes (independientemente de su relación con paclitaxel o trastuzumab) se describieron con más frecuencia que cuando se utilizó paclitaxel como único agente: insuficiencia cardiaca (8% frente al 1%), infección (46% frente al 27%), escalofríos (42% frente al 4%), fiebre (47% frente al 23%), tos (42% frente al 22%), exantema (39% frente al 18%), artralgia (37% frente al 21%), taquicardia (12% frente al 4%), diarrea (45% frente al 30%), hipertensión (11% frente al 3%), epistaxis (18% frente al 4%), acné (11% frente al 3%), herpes simple (12% frente al 3%), lesión accidental (13% frente al 3%), insomnio (25% frente al 13%), rinitis (22% frente al 5%), sinusitis (21% frente al 7%) y reacción en el lugar de la inyección (7% frente al 1%).

Algunas de estas diferencias en la frecuencia pueden deberse al mayor número y duración de los tratamientos con la combinación de paclitaxel/trastuzumab frente al paclitaxel como único agente. Varias reacciones se describieron con una frecuencia similar con paclitaxel /trastuzumab y paclitaxel como único agente.

Cuando se administró doxorubicina en combinación con paclitaxel para el cáncer metastásico de mama, el 15% de las pacientes presentó **alteraciones de la contracción cardiaca** (reducción \geq 20% en la fracción de eyección ventricular izquierda) frente al 10% de las tratadas con un régimen estándar de FAC. Se observó **insuficiencia cardiaca congestiva** en < 1% tanto en el grupo de paclitaxel/doxorubicina como en el del tratamiento estándar de FAC. La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel a pacientes previamente tratadas con antraciclinas aumentó la frecuencia y la intensidad de la **disfunción cardiaca** en comparación con las pacientes tratadas con paclitaxel como único agente (clase NYHA I/II 10% frente al 0%; clase NYHA III/IV 2% frente al 1%), y se asoció en casos raros al fallecimiento (ver la

Ficha técnica del trastuzumab). En todos los casos, con excepción de estos casos raros, las pacientes respondieron al tratamiento médico adecuado.

Se ha descrito **neumonitis por radiación** en pacientes tratados concomitantemente con radioterapia.

Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA

Excepto en el caso de las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (ver más adelante), la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas son similares, en general, en los pacientes con SK y en los pacientes que reciben paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, según un estudio clínico que incluyó a 107 pacientes.

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

Se describió fiebre neutropénica asociada al paclitaxel en el 14% de los pacientes y en el 1,3% de los ciclos de tratamiento. Durante la administración de paclitaxel, se produjeron 2 episodios de septicemia (2,8%) relacionados con el medicamento que ocasionaron la muerte del paciente.

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

Trastornos hepatobiliares: entre los pacientes ($> 50\%$ tratados con inhibidores de la proteasa) con función hepática basal normal, el 28%, 43% y 44% presentaba aumento de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y la AST (SGOT), respectivamente. Para cada uno de estos parámetros, los aumentos fueron graves en el 1% de los casos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

La sobredosis en pacientes pediátricos puede asociarse con toxicidad aguda por etanol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos (taxanos), código ATC: L01C D01.

El paclitaxel es un agente antimicrotúbulos que favorece el ensamblaje de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos evitando la despolimerización. Esta estabilidad ocasiona la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos esencial para la interfase vital y las funciones mitóticas celulares. Además, el paclitaxel induce la formación de matrices o haces anormales de microtúbulos a lo largo de todo el ciclo celular y la formación de varios ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

Carcinoma de ovario:

La seguridad y la eficacia del paclitaxel se evaluaron en la quimioterapia de primera línea para el carcinoma ovárico en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados (frente a ciclofosfamida 750 mg/m²/cisplatino 75 mg/m²) a gran escala. En el ensayo Intergroup (BMS CA139-209), más de 650 pacientes con cáncer de ovario primario en estadio II_{b-c}, III o IV recibieron un máximo de 9 ciclos de tratamiento con paclitaxel (175 mg/m² durante 3 h) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o control. El segundo ensayo a gran escala (GOG-111/BMS CA139-022) evaluó un máximo de 6 ciclos de paclitaxel (135 mg/m² durante 24 h) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o control en más de 400 pacientes con cáncer de ovario primario en estadio III/IV con enfermedad residual > 1 cm tras una laparotomía exploradora o con metástasis distantes. A pesar de que no se compararon directamente dos posologías distintas de paclitaxel, en ambos estudios las pacientes tratadas con paclitaxel en combinación con cisplatino mostraron una tasa de respuesta significativamente mayor, un mayor tiempo hasta la progresión y un mayor tiempo de supervivencia que las que recibieron el tratamiento estándar. Se observó un aumento de la neurotoxicidad y la artralgia/mialgia, pero una menor mielosupresión, en las pacientes con cáncer de ovario avanzado que recibieron paclitaxel/cisplatino en perfusión durante 3 horas en comparación con las que recibieron ciclofosfamida/cisplatino.

Carcinoma de mama

Como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama, 3121 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos recibieron tratamiento adyuvante con paclitaxel o sin quimioterapia tras 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 mostraron una reducción significativa del 18% en el riesgo de recidiva de la enfermedad en comparación con las pacientes tratadas solo con AC (p = 0,0014), y una reducción significativa del 19% en el riesgo de muerte (p = 0,0044) frente a las pacientes tratadas solo con AC. El análisis retrospectivo mostró beneficios en todos los subconjuntos de pacientes. En las pacientes con tumores negativos para receptores hormonales o desconocidos, la reducción del riesgo de recidiva fue del 28% (IC del 95%: 0,59-0,86). En el subgrupo de pacientes con tumores positivos para receptores hormonales, la reducción del riesgo de recidiva fue del 9% (IC del 95%: 0,78-1,07).

No obstante, el diseño del estudio no investigó el efecto de la prolongación del tratamiento con AC más allá de los 4 ciclos. A partir exclusivamente de este estudio no se puede excluir que los efectos observados se deban en parte a la diferencia en la duración de la quimioterapia entre los dos grupos (AC 4 ciclos; AC + paclitaxel 8 ciclos). Por tanto, el tratamiento adyuvante con paclitaxel debe considerarse como una alternativa a la prolongación del tratamiento con AC.

En un segundo estudio clínico a gran escala del tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos con un diseño similar, se aleatorizó a 3060 pacientes al tratamiento con cuatro ciclos de paclitaxel a una dosis más elevada de 225 mg/m² tras cuatro ciclos de AC (NSABP B-28, BMS CA139-270) o a ningún tratamiento tras los cuatro ciclos de AC. Al cabo de una mediana de seguimiento de 64 meses, las pacientes tratadas con paclitaxel mostraron una reducción significativa del 17% del riesgo de recidiva de la enfermedad, en comparación con las pacientes que solo recibieron AC (p = 0,006); el tratamiento con paclitaxel se asoció a una reducción del riesgo de muerte del 7% (IC del 95%: 0,78-1,12). Todos los análisis de subgrupos fueron favorables al grupo de paclitaxel. En este estudio, las pacientes con tumores positivos para receptores hormonales mostraron una reducción del riesgo de recidiva del 23% (IC del 95%: 0,6-0,92); en el subgrupo de pacientes con tumores negativos para receptores hormonales la reducción del riesgo de recidiva fue del 10% (IC del 95%: 0,7-1,11).

- La eficacia y la seguridad del paclitaxel en el tratamiento de primera línea del cáncer metastásico de mama se evaluaron en dos estudios fundamentales aleatorizados, abiertos y controlados, en fase III. En el primer estudio (BMS CA139-278), se comparó la combinación de doxorubicina en embolada (50 mg/m²) seguida al cabo de 24 horas de paclitaxel (220 mg/m² en perfusión durante 3 horas) (AT) con un régimen estándar de 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 aleatorizado se incluyó a 267 pacientes con cáncer metastásico de mama que no habían recibido quimioterapia anteriormente o que habían recibido únicamente quimioterapia sin antraciclinas como tratamiento adyuvante. Los resultados mostraron una diferencia significativa en el tiempo hasta la progresión entre las pacientes tratadas con AT y las tratadas con FAC (8,2 frente a 6,2 meses; p = 0,029). La mediana de la supervivencia fue mejor con paclitaxel/doxorubicina que con FAC (23,0 frente a 18,3 meses; p = 0,004). En los grupos de tratamiento de AT y FAC, el 44% y el 48% de las pacientes, respectivamente, recibieron quimioterapia de seguimiento, que incluyó taxanos en el 7% y el 50% de los casos, respectivamente. La tasa global de respuesta también fue significativamente mayor en el grupo de AT en comparación con el grupo de FAC (68% frente al 55%). El 19% de las pacientes del grupo de paclitaxel/doxorubicina mostró una respuesta completa, frente al 8% de las pacientes del grupo de FAC. Todos los resultados de eficacia se confirmaron posteriormente mediante una revisión independiente enmascarada.
- En el segundo estudio fundamental, se evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación de paclitaxel y Herceptin[®] en un análisis de subgrupos programado (pacientes con cáncer metastásico de mama que habían recibido anteriormente antraciclinas como tratamiento adyuvante) del estudio HO648g. No se ha demostrado la eficacia de Herceptin[®] en combinación con paclitaxel en pacientes que no hayan recibido un tratamiento adyuvante previo con antraciclinas. La combinación de trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg/semana) y paclitaxel (175 mg/m²) en perfusión durante 3 horas cada tres semanas se comparó con la perfusión de paclitaxel (175 mg/m²) como único agente durante 3 horas cada tres semanas en 188 pacientes con cáncer metastásico de mama con sobreexpresión de HER2 (2+ o 3+, determinada por inmunohistoquímica), que habían sido tratadas anteriormente con antraciclinas. El paclitaxel se administró cada tres semanas durante al menos seis ciclos, mientras que el trastuzumab se administró una vez por semana hasta la progresión de la enfermedad. El estudio mostró un beneficio significativo con la combinación de paclitaxel/trastuzumab en términos de tiempo hasta la progresión (6,9 frente a 3,0 meses), la tasa de respuesta (41% frente al 17%) y la duración de la respuesta (10,5 frente a 4,5 meses) en comparación con el paclitaxel solo. La toxicidad más significativa observada con la combinación de paclitaxel/trastuzumab fue la disfunción cardíaca (ver sección 4.8)

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado

En el tratamiento del CPNM avanzado, se evaluó el uso de paclitaxel 175 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² en dos ensayos clínicos en fase III (367 pacientes tratados con regímenes que contenían paclitaxel). En ambos casos se trató de ensayos aleatorizados; en uno de ellos se comparó con un tratamiento de cisplatino 100 mg/m², mientras que el otro utilizó tenipósido 100 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² como tratamiento comparativo (367 pacientes con el tratamiento comparativo). Los resultados de los dos

estudios fueron similares. Para el criterio de valoración primario de mortalidad, no se observaron diferencias significativas entre el régimen con paclitaxel y el tratamiento comparativo (medianas del tiempo de supervivencia de 8,1 y 9,5 meses con los regímenes que contenían paclitaxel, y de 8,6 y 9,9 meses con los tratamientos comparativos). Tampoco se observaron diferencias significativas entre los tratamientos en la supervivencia sin progresión. Se observó un beneficio significativo en términos de la tasa de respuesta clínica. Los resultados de calidad de vida sugieren un beneficio de los regímenes con paclitaxel en términos de la pérdida de apetito y proporcionan datos claros de la inferioridad de los regímenes con paclitaxel en términos de la neuropatía periférica ($p < 0.008$).

Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA

La eficacia y la seguridad del paclitaxel en el tratamiento del SK asociado al SIDA se investigaron en un estudio no comparativo de pacientes con SK avanzado, tratados previamente con quimioterapia sistémica. El criterio de valoración primario fue la respuesta óptima del tumor. De los 107 pacientes, 63 fueron considerados resistentes a las antraciclinas liposomales. Este subgrupo se consideró la población fundamental para la determinación de la eficacia. La tasa global de éxito (respuesta completa o parcial) después de 15 ciclos de tratamiento fue del 57% (IC 44 - 70%) en los pacientes resistentes a las antraciclinas liposomales. Más del 50% de las respuestas fueron aparentes después de los primeros 3 ciclos. En los pacientes resistentes a las antraciclinas liposomales, las tasas de respuesta fueron similares para los pacientes que nunca habían recibido un inhibidor de la proteasa (55,6%) y para los pacientes que habían recibido alguna al menos 2 meses antes del tratamiento con paclitaxel (60,9%). La mediana del tiempo hasta la progresión en la población fundamental fue de 468 días (IC del 95% 257-NE). No fue posible calcular la mediana de la supervivencia, pero el límite inferior del 95% fue de 617 días en la población fundamental de pacientes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa, el paclitaxel muestra una disminución bifásica de las concentraciones plasmáticas. La farmacocinética del paclitaxel se determinó tras infusiones de 3 y 24 horas, en dosis de 135 y 175 mg/m². Las estimaciones de la semivida terminal media oscilaron entre 3,0 y 52,7 horas, y las medias no compartimentalizadas de aclaramiento total del organismo oscilaron entre 11,6 y 24,0 l/h/m²; el aclaramiento total del organismo pareció disminuir al aumentar las concentraciones plasmáticas de paclitaxel. El volumen de distribución medio en estado de equilibrio osciló entre 198 y 688 l/m², lo que indica una extensa distribución extravascular y/o la unión a los tejidos. Con la perfusión durante 3 horas, el aumento de la dosis dio lugar a una farmacocinética no lineal. Para un aumento de la dosis del 30% de 135 mg/m² a 175 mg/m², los valores de C_{max} y AUC_∞ aumentaron un 75% y un 81%, respectivamente.



Tras la administración intravenosa de 100 mg/m² en perfusión durante 3 horas a 19 pacientes con SK, la C_{max} media fue de 1530 ng/ml (intervalo: 761 - 2860 ng/ml) el AUC media fue de 5619 ng.h/ml (intervalo: 2609 - 9428 ng.h/ml). El aclaramiento fue de 20,6 l/h/m² (intervalo: 11-38) y el volumen de distribución, de 291 l/m² (intervalo: 121-638). El promedio de la semivida de eliminación terminal fue de 23,7 horas (intervalo: 12 - 33).

La variabilidad intrapaciente en la exposición sistémica al paclitaxel fue mínima. No hubo indicios de acumulación de paclitaxel tras varios ciclos de tratamiento.

Los estudios *in vitro* de unión a proteínas séricas humanas indican que entre el 89% y el 98% del medicamento está unido. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afectó a la unión del paclitaxel a las proteínas.

La eliminación del paclitaxel no se ha determinado por completo en el hombre. Los valores medios de recuperación acumulada en la orina del fármaco no metabolizado oscilan entre el 1,3 y el 12,6% de la dosis, lo que indica un extenso aclaramiento no renal. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar pueden ser los mecanismos principales de eliminación del paclitaxel. El paclitaxel parece ser metabolizado principalmente por las enzimas del citocromo P450. Tras la administración de paclitaxel marcado radiactivamente, se excretó en las heces una media del 26%, 2% y 6% de la radiactividad 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 ambas, respectivamente. No se ha investigado formalmente el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la eliminación de paclitaxel tras una perfusión de 3 horas. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos de un paciente sometido a hemodiálisis que recibió una perfusión de 3 horas de paclitaxel 135 mg/m² estuvieron dentro de los límites definidos en pacientes no sometidos a diálisis.

En los ensayos clínicos en los que se administró paclitaxel y doxorubicina de forma concomitante, se prolongó la distribución y la eliminación de doxorubicina y de sus metabolitos. La exposición plasmática total a la doxorubicina fue un 30% mayor cuando el paclitaxel se administró inmediatamente después de la doxorubicina que cuando se dejó un intervalo de 24 horas entre cada medicamento.

Si se desea utilizar paclitaxel en combinación con otros tratamientos, consultar la Ficha técnica de cisplatino, doxorubicina o trastuzumab para obtener información sobre el uso de estos medicamentos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha estudiado el potencial cancerígeno del paclitaxel. No obstante, de acuerdo con los datos publicados, el paclitaxel es un agente cancerígeno y genotóxico potencial a dosis clínicas, basándose en su mecanismo farmacodinámico de acción. Se ha demostrado que el paclitaxel tiene efectos mutágenos en sistemas de ensayo de mamíferos tanto *in vitro* como *in vivo*.

Se ha demostrado que el paclitaxel tiene efectos embriotóxicos y fetotóxicos en conejos, y reduce 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.

Aceite de ricino polioxietilado 35 (ricinoleato de macroglicerol 35).

6.2. Incompatibilidades

El aceite de ricino polioxietilado 35 puede ocasionar la filtración de DEHP (di-(2-etilhexil)ftalato) de los envases de cloruro de polivinilo (PVC) plastificado, a niveles que aumentan con el tiempo y la concentración. Por este motivo, la preparación, conservación y administración del paclitaxel diluido deben llevarse a cabo en 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 sin abrir

24 meses.

Una vez abierto, antes de la dilución

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado durante 28 días a 25 °C tras varias punciones de aguja y extracciones del producto. Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días a 25 °C. El uso de otros tiempos y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Después de la dilución

La estabilidad química y física durante el uso de la solución preparada para perfusión se ha demostrado a 5 °C y a 25 °C durante 7 días, con una dilución en solución de dextrosa al 5%, y durante 14 días, una dilución en solución inyectable 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.

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.

La congelación no afecta negativamente a los viales sin abrir.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo I (cerrados con tapón de goma Omniflex plus y sellados con un sello de aluminio desprendible) con 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg ó 600 mg de paclitaxel en 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml ó 100 ml de solución, respectivamente.

Los viales se envasan por separado en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación: al igual que ocurre con todos los agentes antineoplásicos, debe tenerse cuidado al manipular el paclitaxel. La dilución debe llevarse a cabo en condiciones asépticas, en una zona designada y por personal con la formación adecuada. Deben utilizarse guantes protectores adecuados. Se deben tomar las precauciones necesarias para evitar el contacto con la piel y las membranas mucosas. En caso de contacto con la piel, lavar la zona afectada con agua y jabón. Tras la exposición tópica, se ha observado hormigueo, ardor y enrojecimiento. En caso de contacto con las membranas mucosas, lavarlas exhaustivamente con agua. Tras la inhalación, se ha descrito disnea, dolor torácico, ardor de 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 debe utilizarse un dispositivo de aguja para dispensación de sustancias químicas ni dispositivos con púas similares, ya que pueden hacer que el tapón del vial se colapse y se pierda la integridad estéril.

Preparación para la administración intravenosa: antes de la perfusión, el concentrado para solución para perfusión de paclitaxel debe diluirse empleando una técnica aséptica en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5%, o en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% y dextrosa al 5%, o en solución de dextrosa al 5% en Ringer inyectable, 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 5 °C y a 25 °C durante 7 días, con una dilución en solución de dextrosa al 5%, y durante 14 días, una dilución en solución inyectable 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.

Una vez preparadas, las soluciones pueden mostrar cierta turbidez, que se atribuye al vehículo de la preparación y no se elimina por filtración. El concentrado para solución para perfusión de paclitaxel 6 mg/ml debe administrarse a través de un filtro en línea con una membrana microporosa de $\leq 0,22 \mu\text{m}$. No se han observado pérdidas significativas de potencia tras la administración simulada de la solución a través de un tubo IV equipado con un filtro en línea.

Se han comunicado casos raros de precipitación durante la perfusión de paclitaxel, por lo general hacia el final del periodo de perfusión de 24 horas. A pesar de que no se ha dilucidado la causa de esta precipitación, es probable que esté relacionada con la sobresaturación de la solución diluida. Para reducir el riesgo de precipitación, el paclitaxel debe utilizarse lo antes posible después de la dilución y debe evitarse la agitación o vibración excesivas. Los equipos de perfusión deben lavarse exhaustivamente antes de su uso. Durante la perfusión, debe inspeccionarse periódicamente la apariencia de la solución y se debe detener la perfusión si se observa precipitación.

Para minimizar la exposición del paciente al DEHP que pueda filtrarse de los equipos o bolsas para perfusión, y otros dispositivos médicos de PVC plastificado, las soluciones diluidas de paclitaxel deben conservarse en frascos que no sean de PVC (de vidrio o polipropileno) o en bolsas de plástico

(polipropileno, poliolefina), y administrarse a través de equipos de administración revestidos de polietileno. El uso de dispositivos de filtración (como IVEX-2) que incorporen tubos cortos de entrada o salida de PVC plastificado no ha producido una filtración significativa de DEHP.

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.

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 de Paclitaxel concentrado para solución para perfusión 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 de Paclitaxel concentrado para solución para perfusión con los ojos, lavarlos exhaustivamente con abundante agua fría. Consultar a un oftalmólogo de inmediato.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edificio Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73010

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

29/10/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2017